



**Facultad de
Ciencias de la Salud
y del Deporte - Huesca
Universidad Zaragoza**

TRABAJO FIN DE GRADO

“EFECTO DE LA BERGAMOTA SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO EN HUMANOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA”

**“EFFECT OF BERGAMOT ON LIPID PROFILE IN HUMANS: A SYSTEMATIC
REVIEW”**

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

AUTORA

SONSOLES ALISENTE AGRAZ

DIRECTORAS

ROCÍO MATEO GALLEGO

ITZIAR LAMIQUIZ MONEO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD Y EL DEPORTE,

Huesca, 1 DICIEMBRE 2019

Índice

1. Resumen.....	1
2. Abreviaturas.....	2
3. Introducción.....	3
1.Enfermedades cardiovasculares.....	3
2.Dislipemias o hipercolesterolemias.....	4
1.1 Abordaje terapéutico de las dislipemias.....	7
2.1.1 Dietoterapia en dislipemias.....	8
2.1.2 Tratamiento en dislipemias.....	13
2.1.3 Nutracéuticos.....	16
2.1.3.1 Levadura de arroz rojo.....	17
2.1.3.2 Berberina.....	18
2.1.3.3 Fitoesteroles.....	18
2.1.3.4 Proteína de soja.....	18
2.1.3.5 Bergamota.....	19
4. Material y métodos.....	22
1. Selección de estudios.....	22
2. Medidas de resultados.....	23
3. Medidas de calidad.....	23
5. Resultados.....	24
1. Características de los estudios incluidos en la revisión.....	25
2. Calidad de los estudios.....	25
3. Cambio en el perfil lipídico.....	26
6. Discusión.....	32
7. Conclusiones.....	34
8. Bibliografía.....	35
9. Anexos	42

Resumen

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los países desarrollados y se considera que lo seguirán siendo en el futuro. Una de las principales causas de las enfermedades cardiovasculares es la alteración del metabolismo lipídico, produciendo la acumulación de lípidos a nivel arterial y la formación de la placa de ateroma. Las dislipemias son un conjunto de patologías caracterizadas por alteraciones de colesterol y triglicéridos en el torrente sanguíneo, generalmente tratadas con estatinas, un fármaco que inhibe la síntesis de colesterol endógeno, pero que no todos los sujetos son capaces de tolerar. Esta revisión sistemática pretende evaluar el efecto de los nutraceuticos, en concreto de la bergamota, *Citrus bergamia*, sobre el perfil lipídico. Para ello, se recopilaron 442 estudios, obtenidos de diferentes bases de datos como Pubmed, Google Académico, Embase y Cochrane. De los 442 analizados, 12 artículos cumplían con los criterios de elegibilidad. Nueve de los estudios reportaron descensos significativos de los niveles de colesterol total, triglicéridos y colesterol LDL, así como, 8 de ellos muestran un aumento del colesterol HDL tras el consumo bergamota. En esta revisión sistemática, se analizó el efecto de la dosis-respuesta, el efecto sinérgico de la administración de bergamota junto a estatinas y otros factores que pueden interferir en la reducción del perfil lipídico. La heterogeneidad y la calidad de los estudios son un punto clave para poder obtener conclusiones sólidas. Fruto de esta revisión sistemática podemos concluir que, la bergamota parece una opción adecuada para aquellas personas con intolerancia a las estatinas, aunque aún son necesarios más estudios que confirmen el efecto y la dosis adecuada de bergamota.

Palabras clave: Citrus Bergamia, Bergamota, Nutraceutico, Dislipemia, Colesterol, Riesgo cardiovascular, Hiperlipidemia.

Abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico

AGS: ácidos grasos saturados

Apo: apolipoproteína

CE: colesterol esterificado

CL: colesterol libre

CT: colesterol total

CV: cardiovascular

DHA: ácido docosahexaenoico

DM: diabetes mellitus

DM2: diabetes mellitus tipo 2

ECV: enfermedad cardiovascular

EPA: ácido eicosapentaenoico

FL: fosfolípidos

HMG-CoA reductasa: 3-hidroxi-3 metilglutaril-coenzima A

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HMGF: 3-hidroxi-3-metil-glutaril flavanona

HMGR: 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa

HTA: hipertensión arterial

HTG: hipertrigliceridemia

IDL: lipoproteínas de densidad intermedia

KCAL: kilocalorías

LDL: lipoproteínas de baja densidad

OMS: Organización Mundial de la Salud

pCEH: colesterol ester hidrolasa pancreática

Qm: quilomicrón

TG: triglicéridos

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

1. Introducción

1. Enfermedades cardiovasculares

En la actualidad las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de discapacidad y muerte en los países desarrollados y se considera que lo seguirá siendo en el futuro(1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) registró que en el año 2015 murieron por esta causa 17,7 millones de personas, representando un 31% de las muertes registradas en el mundo. Además, se calcula que en 2030 morirán cerca de 23,3 millones de personas por ECV, sobre todo por cardiopatías e ictus y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte (1).

Una de las principales causas de las enfermedades cardiovasculares es la alteración del metabolismo lipídico causantes de la cardiopatía isquémica y otros accidentes cardiovasculares (2). Junto con una alteración metabolismo lipídico, existen otros factores de riesgo ambiental que influyen en el desarrollo de ECV, como es el hábito tabáquico (que genera 7,2 millones muertes/año, la inactividad física (que se estima que es responsable de 1,6 millones muertes/año), la mala alimentación (4,1 millones muertes/año) y el consumo de alcohol (3,3 millones muertes/año), que tienen además asociadas alto número de morbilidades, como la diabetes tipo 2 o la hipertensión(2).

Referente a la alimentación, el aumento de la producción de alimentos ultra procesados, rápida urbanización y el cambio en los estilos de vida han dado lugar a un cambio en los hábitos alimentarios. Actualmente, existen mayores consumos de alimentos hipercalóricos, grasas, azúcares libres y sodio; combinados con menores consumos de frutas, verduras y fibra dietética como cereales integrales(3). Estos cambios en los patrones dietéticos han generado en un aumento en la prevalencia de personas con sobrepeso y obesidad, individuos con hipertensión (HTA) y diabetes tipo 2 (DM2). Todas estas enfermedades suponen factores de riesgo independientes para el desarrollo de ECV(4–6). El sobrepeso y la obesidad se caracterizan por una acumulación anormal o excesiva de grasa que suele llevar asociadas alto número de comorbilidades. Según la OMS, en 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían SB, de los cuales, más de 650 millones eran obesos(7). La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas que la malnutrición. Las cifras de sobrepeso y obesidad en niños menores de cinco años, en este

mismo año, suponen 41 millones, y más de 340 millones de niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 5 a 19 años(7).

La Hipertensión, es otro factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECV, siendo la responsable de al menos el 45% de las muertes por cardiopatías(8). La HTA se define como la elevación de los niveles de presión arterial de forma continuada y sostenida. Es un trastorno que se caracteriza porque los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede una alteración del endotelio vascular y una hipertrofia ventricular izquierda (8). El aumento de alimentos ultra procesados, que contienen grandes cantidades de sal, han contribuido al aumento de la presión arterial y al aumento de la incidencia de HTA en la población general.

La diabetes (DM) es una enfermedad crónica que se caracteriza por una hiperglicemia crónica mantenida debida a una falta de secreción pancreática de insulina (diabetes tipo 1) o una falta de respuesta celular ante el estímulo de insulina pancreática (diabetes tipo 2). La DM está asociada a diferentes complicaciones agudas (como metabólicas o infecciosas) y crónicas. La DM es también una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, debido a su alta prevalencia y la elevada tasa de mortalidad que presenta. La prevalencia mundial de la diabetes en adultos ha aumentado del 4,7% en 1980 al 8,5% en 2014. En 2015 fallecieron 1,6 millones de personas como consecuencia directa de la DM y los niveles altos de glucemia fueron la causa de otros 2,2 millones de muertes en 2012. La dieta saludable, la actividad física regular, el mantenimiento de un peso corporal normal y la evitación del consumo de tabaco previenen la DM2 o retrasan su aparición. Se puede tratar la diabetes y evitar o retrasar sus consecuencias con dieta, actividad física, medicación y exámenes periódicos para detectar y tratar sus complicaciones(9).

2. Dislipemias o hipercolesterolemia

Como se ha comentado previamente, una de las principales causas del desarrollo de ECV es la alteración del perfil lipídico, produciendo una acumulación de lípidos a nivel arterial y la formación de placa de ateroma. Desde el punto de vista clínico, los lípidos más importantes en el plasma son los triglicéridos (TG) y el colesterol(10). El colesterol juega numerosos papeles en la fisiología humana: es componente de las membranas celulares, precursor de hormonas esteroideas, ácidos biliares y de la vitamina D, y es necesario, de forma directa o través de productos del metabolismo para la activación de muchos procesos celulares, como señal molecular (11). El 80% del colesterol plasmático es derivado de la síntesis endógena

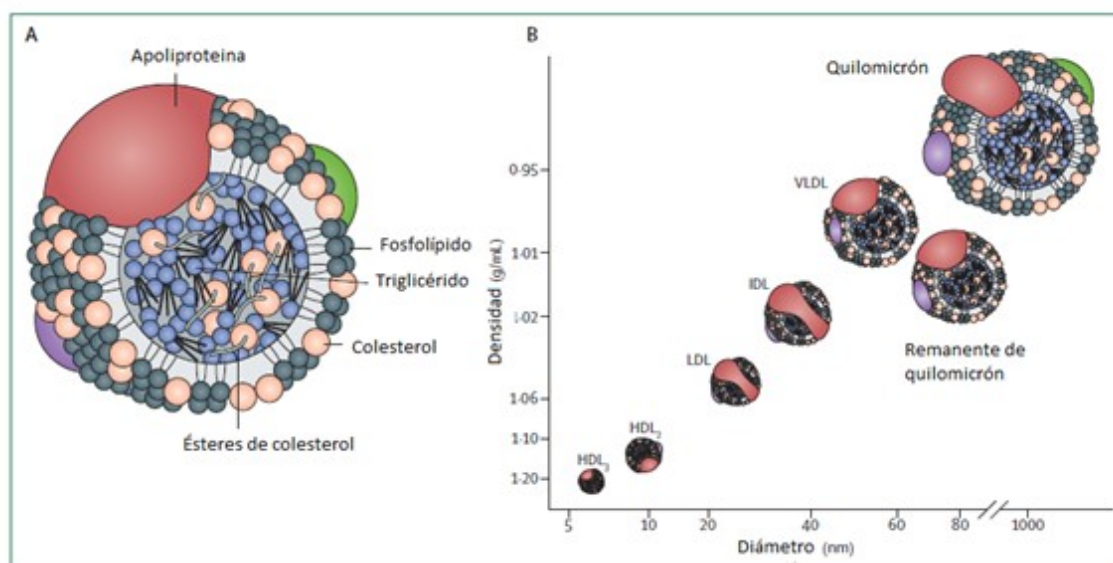
intracelular cuya enzima principal es la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa) y, sólo un pequeño porcentaje proviene de la dieta. Los TG son una llave energética formada por tres ácidos grasos unidos a un glicerol, son sintetizados en el intestino y en células hepáticas y liberados al plasma. Posteriormente se produce la lipólisis de los TG en la superficie endotelial, liberando los ácidos grasos en las células periféricas para su β -oxidación o su almacenaje (12).

La insolubilidad del colesterol y los TG requiere que sean transportados por macromoléculas esféricas llamadas lipoproteínas. Las lipoproteínas son agregados moleculares esféricos de 20 Å de grosor, pseudomicerales, solubles en agua y formadas por un núcleo de lípidos apolares (colesterol esterificado (CE) y TG) cubiertos por una capa polar de 2nm formadas a su vez por varias proteínas específicas, llamadas apolipoproteínas (apo), fosfolípidos (FL) y colesterol libre (CL) (Figura 1A). La unión de los lípidos del núcleo a la superficie exterior de FL y apo se realiza mediante puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals, fuerzas de unión relativamente lábiles que permiten el intercambio de lípidos y apo entre las distintas lipoproteínas séricas (13).

El grupo de las lipoproteínas alberga 5 grandes clases en función de sus características físico químicas (13):

- Quilomicrones (QM) que son las lipoproteínas más ricas en triglicéridos, con un contenido superior al 85% y con tan solo un 2% de proteínas.
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son lipoproteínas de origen hepático y son las precursoras de las LDL. Son ricas en triglicéridos, suponiendo el 55% de la masa total frente al 10-15% de colesterol.
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL) son los principales transportadores de colesterol esterificado. Las LDL contienen el 60-70% del colesterol total plasmático y su eliminación del torrente sanguíneo depende del receptor LDL (localizado en la superficie de la membrana celular).
- Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) se producen tras la liberación de los triglicéridos de las VLDL. Estas IDL serán reconocidas por receptores hepáticos para eliminarlas o transformarlas en LDL por medio de la lipasa hepática.
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL) son un complejo macromolecular compuesto por un 50% de lípidos y un 50% de proteínas. Las HDL contienen el 20-30% de colesterol total y su función principal es el transporte de colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado para su catabolismo.

Figura 1. Estructura, densidad y diámetro de las subclases de lipoproteínas



Adaptada de Ridker y colaboradores (14). Abreviaturas anteriormente no descritas y que aplican en la figura: VLDL (VeryLowDensityLipoprotein, lipoproteína de muy baja densidad), IDL (IntermediateDensityLipoprotein, lipoproteína de densidad intermedia), LDL (Low DensityLipoprotein, lipoproteína de densidad baja), HDL₂ y HDL₃ subfracciones de la lipoproteína de alta densidad (High DensityLipoprotein).

El metabolismo lipídico está finamente regulado para mantener el aporte entre las fuentes de aporte y las vías de eliminación (vías metabólicas y de excreción) (15). En la regulación del metabolismo lipídico intervienen factores genéticos, ambientales, así como la interacción entre ambos. Todos ellos pueden alterar el metabolismo generando una situación conocida como dislipemia.

Las dislipemias son un conjunto de patologías caracterizadas por alteraciones en las concentraciones lipídicas plasmáticas. Es un término genérico para denominar cualquier situación clínica en la cual existan concentraciones anormales de CT, colesterol HDL (cHDL), colesterol LDL (cLDL) o TG (15). Cuando estos trastornos se acompañan de un trastorno de las vías metabólicas se denominan hiperlipoproteinemias.

Fredrickson y Lees realizaron una clasificación de las hiperlipoproteinemias dividiéndolas en 6 tipos, en función del tipo de partículas lipoproteínas que se acumulan en sangre (16). En la tabla 1 se muestra un resumen de las principales lipoproteinemias, de acuerdo al fenotipo y mostrando las principales características clínicas.

Tabla 1. Clasificación de Fredrickson y Lees de las dislipemias primarias.

Fenotipo	I	Ila	Ilb	III	IV
Lipoproteína aumentada	QM	LDL	LDL y VLDL	QMr y VLDLr	VLDL
TG	++++	-	++	++/+++	++
CT	+ / ++	+++	++ / +++	++ / +++	- / +
cLDL	0	+++	++	0	0
cHDL	+++	+	++	++	++
Aspecto del plasma	Latescente	Claro	Claro	Turbio	Turbio
Xantomas	Eruptivos	Tuberosos	-	Tuberosos, palmares	-
Pancretatitis	+++	0	0	0	0
Aterosclerosis coronaria	0	+++	+++	+++	+ / -
Defectos genéticos	LPL, LMF1, APOA5, APOC2, GPIHBP1	LDLR, APOB, PCSK9, APOE, LDLRAP1	Desconocidos	APOE	LPL, LMF1, APOA5, APOC2, GPIHBP1
Nomenclatura	Síndrome de hiperQM	HF	HFC	Disbetalipoproteinemia	HTG esporádica

Adaptada de Fredrickson y colaboradores(16) Abreviaturas previamente no descritas que aplican en la Tabla 1: LPL: gen la lipoproteína lipasa; LMF1: gen del Factor 1 de maduración de la lipasa; APOA5: gen de la apolipoproteínas A5; APOC2: gen de la Apolipoproteína C2; GPIHBP1: gen glicosil-fosfatidil-inositol unida a una proteína 1; LDLR: gen del receptor lipoproteína de baja de densidad; APOB: gen de la apolipoproteína B; PCSK9: gen de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; APOE: gen de la apolipoproteína E; LDLRAP1: gen de la proteína adaptadora del receptor LDL; HiperQM: Hiperquilomicronemia; HF: Hipercolesterolemia familiar; HFC: Hiperlipemia Familiar Combinada; HTG: Hipertrigliceridemia.

2.1 Abordaje terapéutico de la dislipemia

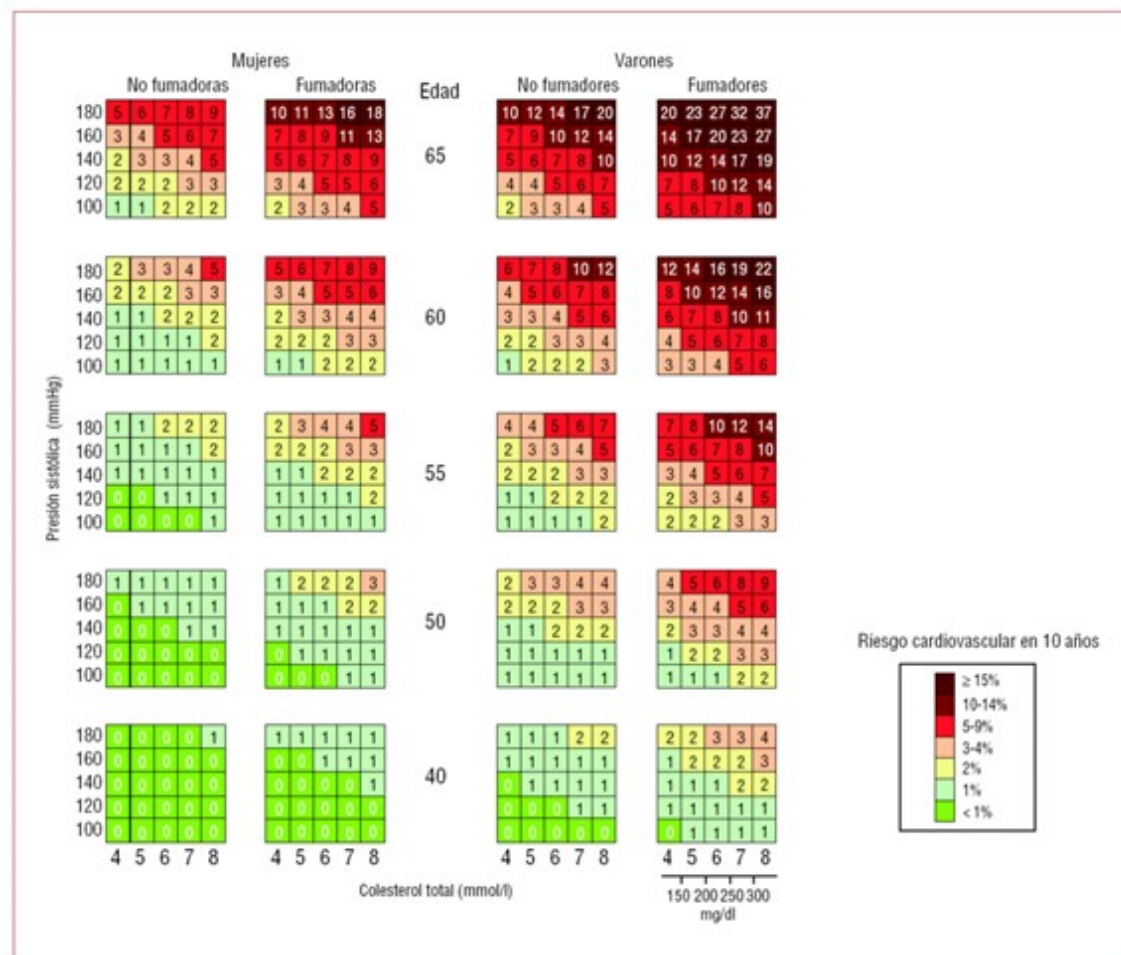
El abordaje terapéutico de la dislipemia se puede agrupar en grandes bloques: tratamiento farmacológico, que incluye la toma de estatinas, inhibidores de PCSK9 o nutraceuticos y el tratamiento dietético higiénico, que podrá combinarse o no con la terapia farmacológica y hacen referencia al estilo de vida del paciente.

Los cambios terapéuticos en el estilo de vida del paciente (alimentación adecuada, actividad física, control del peso, dejar de fumar) son considerados tratamiento de primera línea para todos los pacientes con dislipemias.

La elección del abordaje terapéutico depende de la estimación del riesgo cardiovascular, que nos determinará las decisiones clínicas sobre las intervenciones necesarias para controlarlos

factores de riesgo. Para realizar la estimación del riesgo cardiovascular del paciente dislipémicos se usan las tablas SCORE, que se muestra en la Figura 2.

Figura 2. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España (17)



La figura 2 muestra la tabla de riesgo de mortalidad cardiovascular en 10 años calibrada para España, en la que, en función del hábito tabáquico, la concentración de colesterol total y la presión sistólica, se analiza la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en los próximos años.

2.1.1 Dietoterapia en dislipemias

La modificación del estilo de vida es un pilar fundamental en el manejo terapéutico de las dislipemias, incluyendo una dieta cardiosaludable, la normalización del peso corporal si existe sobrepeso u obesidad y el incremento de ejercicio físico. Según la *European Atherosclerosis Society*, las medidas dietéticas que es necesario implantar en un paciente con dislipemia difieren en función de si está elevada la concentración de CT y/o LDL, TG o existe una disminución de los niveles de cHDL (18).

- Medidas dietéticas destinadas a disminuir la concentración de CT y/o cLDL.

Los ácidos grasos saturados (AGS) constituyen el componente dietético con mayor impacto sobre los niveles de cLDL, induciendo un incremento de 0,8-1,6 mg/dL por cada 1% de incremento en su consumo(19). De igual modo, las grasas *trans* tienen un potente efecto hipercolesteromizante, provocando además un descenso en el colesterol HDL, además de favorecer otros mecanismos pro-aterogénicos como el incremento del estrés oxidativo(20). Los ácidos grasos parcialmente hidrogenados de origen industrial representan la principal fuente de ácidos grasos *trans* de la dieta. Estudios realizados han demostrado que la sustitución de AGS por ácidos grasos insaturados, como los procedentes de girasol, colza, oliva o de semillas de lino induce una reducción de los niveles de cLDL(21). Las principales medidas dietéticas destinadas a reducir el CT y el cLDL incluyen:

Tabla 2. Principales medidas del estilo de vida destinadas a reducir los niveles de CT y LDL.

	Magnitud del efecto	Nivel
Evitar grasas <i>trans</i>	++	A
Reducir grasas saturadas	++	A
Incrementar la fibra dietética	++	A
Usar alimentos funcionales enriquecidos con fitosteroles	++	A
Usar Levadura de arroz rojo	++	A
Reducir exceso peso	++	A
Reducir colesterol dietético	+	B
Incrementar actividad física	+	B

Adaptado de Mach F y cols(22).

La reducción del peso corporal también influye en los niveles de CT y LDL, aunque la magnitud del efecto es pequeña. Se ha descrito una disminución de la concentración de LDL de en torno a 8 mg/dL por cada 10kg de peso perdido en personas obesas. La reducción de los niveles de LDL también se ve influenciada por el ejercicio físico, aunque dicha reducción no sea muy grande. Por tanto, los beneficios de la pérdida de peso y el ejercicio físico tendrán un efecto positivo no sólo sobre el CT y LDL, sino también sobre el riesgo CV, teniendo además un impacto beneficioso en otros factores de riesgo como son la hipertensión y diabetes(19,23–26).

- Medidas dietéticas destinadas a disminuir la concentración de TG.

La reducción del peso corporal y la actividad física constituyen un pilar fundamental en el manejo de la HTG(22). Además de la disminución de la concentración de TG, estas medidas inducen otras mejoras cardio metabólicas como la mejora en la sensibilidad a la insulina. La ingesta de alcohol tiene un gran impacto en las concentraciones de TG, por lo que la eliminación de su consumo en pacientes hipertrigliceridémicos es una medida esencial en el abordaje de esta patología. El efecto de los hidratos de carbono sobre los TG es muy dependiente de la calidad de los mismos, dependiente de características como el contenido en fibra o el índice glucémico que inducen(27). Así, los azúcares simples tienen un importante efecto hipertrigliceridémico mientras que los carbohidratos con bajo índice glucémico y/o alto contenido en fibra no tienen un impacto significativo. Reducir el consumo de azúcares al mínimo es una medida prioritaria en el manejo de la HTG, muy especialmente si el paciente presenta además DM. El consumo habitual de cantidades significativas (>10% de energía) de fructosa dietética contribuye a la elevación de la TG, particularmente en personas con HTG u obesidad abdominal(28,29). Estos efectos dependen de la dosis; con un consumo habitual de fructosa entre el 15-20% de la ingesta total de energía, se estima que la concentración de TG aumenta hasta en 30-40%. La disminución del consumo de este monosacárido es una medida importante en el manejo de la HTG(30). Así pues, las principales medidas dietéticas destinadas a reducir la concentración de TG se incluyen en la siguiente tabla:

Tabla 3. Estilo de vida para reducir los niveles de TG

	Magnitud del efecto	Nivel
Reducir exceso de peso	+	A
Reducir ingesta de alcohol	+++	A
Incrementar la actividad física diaria	++	A
Reducir la cantidad total de carbohidratos diarios	++	A
Usar suplementos de W-3	++	A
Reducir la ingesta de mono y disacáridos	++	B
Reducir las grasas saturadas por grasas mono y poliinsaturadas	+	B

Adaptado de Mach F y cols(22).

- Medidas dietéticas destinadas a incrementar la concentración de cHDL.

La reducción de peso y la práctica de ejercicio físico tienen, igualmente, un papel fundamental en el incremento del cHDL(22). Se estima que la pérdida de peso aumenta los niveles de HDL en torno a 0,4 mg/dL por cada kg de peso perdido(31). La actividad física aeróbica, como la realización de 25-30 km de caminata rápida por semana (o cualquier actividad equivalente), puede aumentar los niveles de colesterol HDL en 3,16 mg/dL. En sujetos fumadores, dejar de fumar también puede contribuir a la elevación del cHDL (31,32). Las principales medidas de modificación del estilo de vida orientadas al aumento de la concentración de HDL se encuentran resumidas en la siguiente tabla:

Tabla 4. Estilo de vida para aumentar los niveles de cHDL.

	Magnitud del efecto	Nivel
Evitar grasas <i>trans</i>	++	A
Incrementar la actividad física diaria	+++	A
Reducir exceso de peso	++	A
Reducir la cantidad total de carbohidratos diarios y sustituirlos por grasas insaturadas	++	A
Consumo moderado en personas que beban alcohol	++	B
Dejar de fumar	+	B

Adaptado de Mach F y cols(22).

La reducción del cLDL representa el objetivo principal para reducir el riesgo CV y, por eso, merece un énfasis especial en la evaluación de las medidas de estilo de vida. Las medidas dietoterápicas en pacientes con dislipemias tienen que ir orientadas a la disminución de este parámetro lipídico pero también del riesgo CV en general. Además de las medidas dietéticas anteriormente comentadas, la práctica de ejercicio físico regular, la reducción de peso (si existe Sobrepeso/Obesidad) y la eliminación del hábito tabáquico (en caso de fumadores) son factores esenciales, para reducir los niveles de CT, LDL, TG y el aumento del HDL, además de reducir el riesgo CV. Dado que el sobrepeso, la obesidad y, en particular, la adiposidad abdominal a menudo contribuye a la dislipidemia y al aumento del riesgo CV, se debe reducir la ingesta calórica y aumentar el gasto energético en las personas con un peso excesivo y/o adiposidad abdominal. En el caso del exceso de peso, la pérdida ponderal, incluso si es moderado (5-10% del peso basal), ha demostrado inducir una mejora en el perfil lipídico y otros factores de riesgo CV(24,33–35).

Tabla 5. Selección de alimentos para disminuir los niveles de LDL y CT

	Preferentemente	Moderación	Ocasional
Cereales	Granos enteros	Pan refinado, arroz, pasta, galletas	Croissant, magdalenas
Vegetales	Vegetales crudos y cocidos	patatas	Vegetales preparados en mantequilla
Legumbres	Lentejas, soja, alubias, garbanzos		
Fruta	Fresca y helada	Zumos, sorbetes	
Dulces y edulcorantes	Edulcorantes no calóricos	Miel, chocolate, dulces	Tartas, helados, fructosa
Carne y pescado	Aves sin piel, pescado magro	Cerdo, carne magra de ternera, mariscos	Salchichas, salami, bacon, vísceras
Lácteos y Huevos	Yogur y leche desnatada	Huevos, leche baja en grasa, queso y otras leches	Leche y yogur entero
Grasas para cocinar	Vinagre, mostaza	Aceite de oliva, mahonesa, ketchup, margarinas suaves	Grasas <i>trans</i> , margarinas fuertes, aceite de palma y coco, bacon mantequilla
Nueces/semillas		Todas sin sal (salvo coco)	coco
Procesos de cocción	Gril, hervido	Asado, salteado	fritura

Adaptado de Mach F y cols(22).

En la **Tabla 5**, se incluyen aquellos grupos de alimentos que han de construir preferentemente la dieta de un paciente dislipémico, así como los que han de ser moderados o consumidos, en relación a lo anteriormente expuesto. Los alimentos que deben predominar en la dieta de personas con dislipemias son cereales de grano entero frente a panes refinados, arroz, pasta o galletas, que han de ser consumidos moderadamente. El consumo de bollería como los croissants o las magdalenas que han de ser consumidos de manera ocasional o preferiblemente no consumirlos. Los cereales de grano entero van a tener más cantidad de fibra que los cereales refinados, lo que resulta favorable ya que el aumento del consumo de fibra puede disminuir el LDL entre un 10-15% debido ya que este componente enlentece la absorción de colesterol y disminuye su síntesis hepática. El consumo de fibra contribuye, además, a la pérdida de peso y al mantenimiento de un peso corporal saludable (36). Los vegetales, tanto crudos como cocidos, deben ser la base de la alimentación, recomendando un consumo moderado en cuanto a la patata se refiere. Un consumo regular de legumbre es esencial en el manejo de las dislipemias, por su aporte de fibra, además de su contenido proteico. La fruta fresca debe predominar frente a los zumos o sorbetes, cuyo consumo debe ser moderado, ya que los azúcares contenidos en las mismas inducen un mayor índice

glucémico, al encontrarse en una matriz alimentaria líquida y exenta de la fibra que aporta la pulpa. Además, para la elaboración del zumo se requieren varias piezas de fruta, incrementando de forma sustancial el aporte de monosacáridos. La restricción de este tipo de alimentos se hace especialmente importante en pacientes con HTG. En cuanto al dulce y edulcorantes, los edulcorantes no calóricos deben primar frente a azúcares como la miel, el chocolate, tartas o helados, especialmente si el paciente tiene elevación de TG. Las carnes de ave sin piel deben ser la primera opción con respecto al consumo de carne, mientras que la carne de magra de cerdo, ternera o vaca podría consumirse de manera moderada ya que la cantidad de grasa que aporta es mayor. El consumo de carnes procesadas como salchichas o hamburguesas deberían ser restringidas al máximo. Con respecto al pescado, tanto el consumo de pescado blanco como el azul está recomendado de forma asidua, teniendo que restringir el consumo de algunos tipos de marisco cuyo contenido el colesterol es elevado. En personas con dislipemia la mejor opción respecto a los lácteos debe ser aquellos desnatados o descremados. Mientras que se recomienda moderar el consumo de huevos, los frutos secos pueden formar parte de la alimentación habitual, siempre que se consuman sin sal, a excepción del coco, el cual se debe limitar. Se recomienda, además, la utilización del aceite de oliva como grasa principal para cocinar y aliñar y evitar el consumo de alimentos ultra procesados, cuyo contenido en grasas deletéreas (como la de palma) y sodio es muy elevado (37,38).

Las técnicas culinarias empleadas, también van a ser muy relevantes en el manejo de las dislipemias, evitando técnicas como la fritura debido al exceso de grasa lleva implícito. Se recomienda cocinar los alimentos mediante técnicas de cocción a la plancha, salteado o al horno(22).

2.1.2 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de las dislipemias es un pilar básico en el tratamiento en el manejo del paciente con dislipemia junto con la modificación del estilo de vida, y tiene como objetivos la disminución del riesgo cardiovascular, la mejora del perfil lipídico y por ende del pronóstico cardiovascular. El tratamiento farmacológico de la dislipemia es muy amplio y se puede dividir entre grandes grupos:

- Inhibidores de PCSK9
- Estatinas
- Fibratos
- Ezetimibe
- Ácidos grasos omega-3

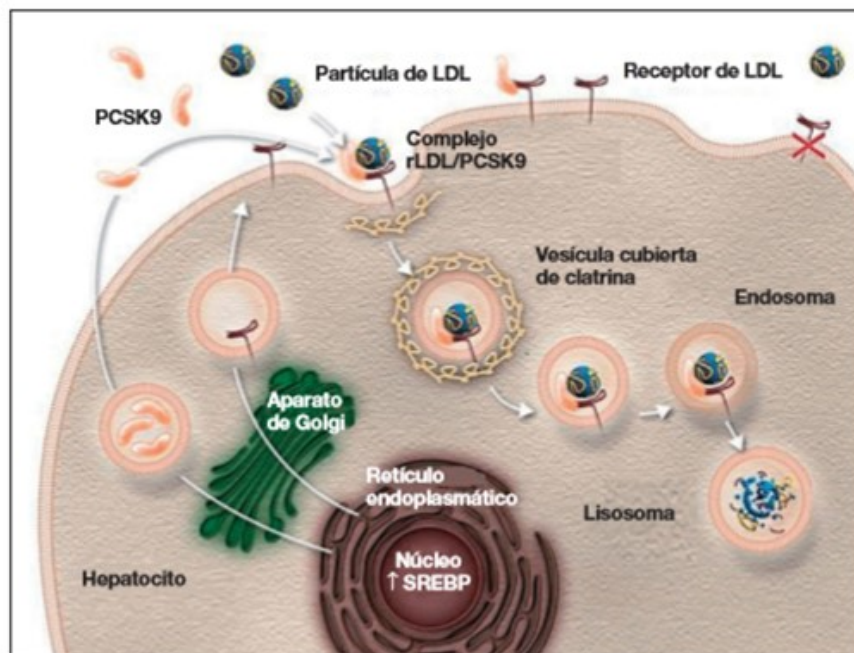
Como se ha comentado anteriormente, la elección de un tratamiento farmacológico, así como la intensidad del mismo, depende en gran medida del número de factores de riesgo que tenga el paciente que determinan su nivel de riesgo cardiovascular (17).

2.1.2.1 Inhibidores de PCSK9

Los inhibidores de PCSK9 son los últimos fármacos desarrollados en el tratamiento de las dislipemias. Estos fármacos se han desarrollado a lo largo de la última década. PCSK9 es una proteína que regula la vida media del receptor de LDL(rLDL), ya que cuando se une a este promueve su internalización celular y su posterior catalización (39)

Los inhibidores anti-PCSK9 son anticuerpos monoclonales que se unen a la proteína PCSK9, evitando así que esta se una al receptor y alargando por tanto la vida útil del mismo. Por ende, el receptor está expuesto mucho más tiempo, introduciendo muchas partículas de cLDL en el interior celular y disminuyendo así las concentraciones de LDL plasmáticas (39) (Figura 3). Estos fármacos logran reducciones de cLDL muy llamativas del 50-60%, incluso han mostrado una reducción de mortalidad cardiovascular. Sin embargo, son fármacos muy caros y por ende su dispensación está restringida a casos de hipercolesterolemia muy severas en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Figura 3. Papel de PCSK9 en la degradación de los receptores de LDL.



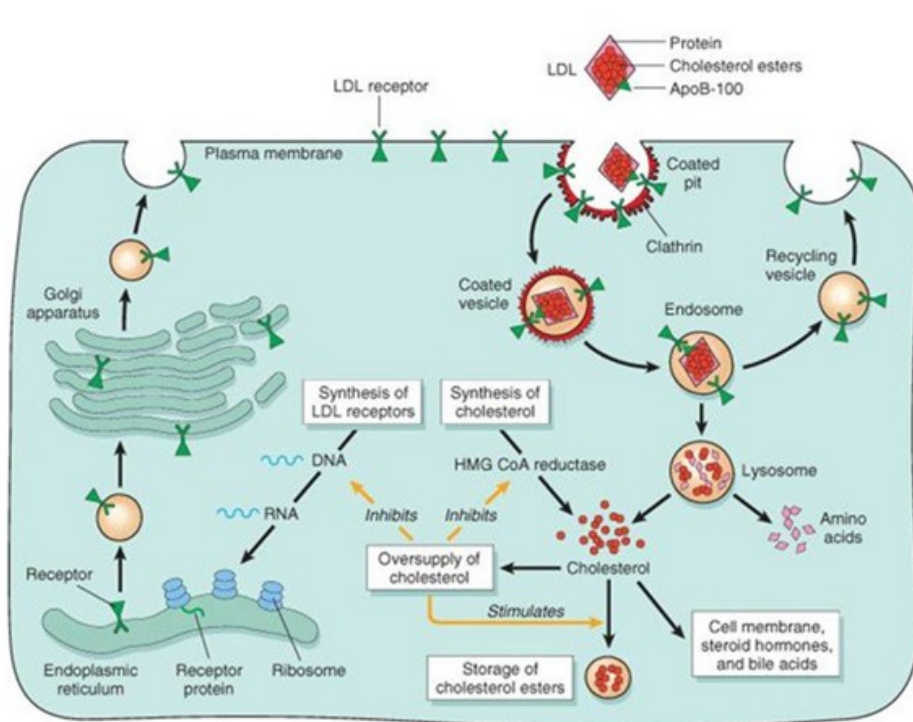
Adaptado de Pedro-Botet J. La PCSK9 se une a los rLDL en la superficie celular y solo se separa cuando el complejo LDL-PCSK9 haya sido internalizado, elevando los niveles de LDL ya que disminuye el número de rLDL(39).

2.1.2.2 Estatinas

Las estatinas son el principal enfoque terapéutico en el manejo de las dislipemias. Consiguen disminuciones medias de 20-40% del colesterol total, 27-50% del colesterol LDL o 11-20% de los TG, aunque existen amplias diferencias en función del tipo de estatinas que se administre.

El mecanismo de acción, se produce por medio de la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa y aumento de la expresión del receptor LDL (rLDL). La HMG-CoA reductasa se encarga de la síntesis endógena de colesterol, mientras que el rLDL se encarga de captar las partículas de cLDL para introducirlas al interior intracelular. Esta síntesis endógena de colesterol se produce en todas las células y esta finamente regulada en función de la concentración intracelular de colesterol que tenga la célula presenta (Figura 4). Fruto de la inhibición de la HMG-CoA reductasa por parte de las estatinas, se produce una inhibición de la síntesis de colesterol endógeno, lo que conllevará un aumento de la absorción de colesterol extracelular. Además, las estatinas también producen un aumento del número de rLDL expuestos en la superficie celular, lo que conllevará un aumento de la captación de c LDL. Ambos mecanismos tienen resultado final una disminución significativa de la concentración de LDL plasmático (40).

Figura 4. Esquema general de la regulación de colesterol intracelular.



Adaptado de JL Goldstein(40).

La primera estatina aprobada fue la lovastatina, desde entonces se han ido añadiendo derivados a la lista de estatinas disponibles. Actualmente las estatinas están divididas en tres grandes grupos en función de su potencia o capacidad de reducción de los niveles de colesterol: estatinas de baja potencia, como la lovastatina o pravastatina; estatinas de intensidad moderada, como la atorvastatina a bajas dosis o simvastatina; estatinas de alta potencia: como la rosuvastatina o atorvastatinas a altas potencias (41–43).

A pesar de ser el fármaco de primera elección en el manejo del paciente hipercolesterolémico, un 20-30% de los sujetos presentan intolerancias a las estatinas y hasta el 20% de los sujetos no consiguen llegar a reducciones de colesterol adecuadas(44,45).

2.1.2.3 Fibratos

Los fibratos son agonistas del receptor alfa del activador de la proliferación de los peroxisomas, actúan en la vía de los factores de transcripción del metabolismo de los lípidos, son eficaces para reducir las concentraciones de TG y las lipoproteínas ricas en TG, pero su efecto en el HDL es bajo. Son bien tolerados y los efectos secundarios leves, pero su uso junto a estatinas puede causar miopía. Los más utilizados son bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato y gemfibrozilo(42,43).

2.1.2.4 Ezetimibe

La ezetimibe disminuye los lípidos e inhibe la absorción intestinal de colesterol de la dieta y ácidos biliares, sin afectar a la absorción de nutrientes de las grasas solubles. Es un efectivo reductor del LDL en combinación con las estatinas, ya que se utiliza tratamiento conjunto a estas en pacientes que requieren una mayor reducción del LDL. Es importante considerar los efectos adversos de este medicamento como pueden ser altos niveles de transaminasas o problemas gastrointestinales (42,43).

2.1.2.5 Ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega-3 (DHA y EPA) son eficaces a dosis altas para una hipertrigliceridemia severa. Estas dosis disminuyen la producción de VLDL, LDL, TG y aumentan HDL. Sus efectos secundarios son náuseas y trastornos gastrointestinales(42,43).

2.1.3 Nutracéuticos

Los nutracéuticos son sustancias químicas o biológicas activas que pueden encontrarse como componentes naturales de los alimentos o adicionarse a los mismos. Se presenta en una matriz

no alimentaria (píldoras, cápsulas, polvo...) y que se administra en dosis superior a la existente en esos alimentos, con un supuesto efecto sobre la salud, mayor al que posee el alimento normal. Los nutraceuticos a diferencia del tratamiento farmacológico tienen un origen biológico natural(46).

Diferentes estudios han demostrado que los nutraceuticos producen cLDL de un 10-20%. Estas reducciones son superiores en cuando son administrados en combinaciones bien con otro nutraceuticos o bien con tratamientos farmacológicos, como las estatinas. Este beneficio adicional, cuando se produce la coadministración nutraceuticos y estatinas, sobre el perfil lipídico en plasma permite reducir las dosis de estatinas, lo cual puede ser interesante en pacientes que tienen intolerancia a las estatinas, permitiendo reducir igualmente los niveles de CT y LDL, al igual que limitar los efectos adversos de las estatinas(47).

Existe una amplia variedad de nutraceuticos, con efecto hipolipemiente, como son: levadura de arroz rojo, berberina, alcachofa, fibra, ajo, té verde, fitoesteroles, proteínas de soja, espirulina, bergamota(47).

2.1.3.1 Levadura de arroz rojo

Es un producto de la fermentación del hongo *Monascus purpureus* cultivado en arroz blanco. Este hongo produce una serie de sustancias, incluido un pigmento rojo y el ingrediente activo monacolina K, también llamada lovastatina que al ser una estatina natural produce una inhibición de la HMG-CoA reductasa, inhibiendo por tanto la síntesis de colesterol endógeno(48). Hay diversos estudios que han experimentado el efecto de la monacolina K sobre el perfil lipídico. Uno de ellos, incluyó 6663 pacientes con hipercolesterolemia que recibían 1200 a 4800 mg/día de monacolina K durante un mes, que mostraron una reducción media de 90,3 mg/dL. Un meta-análisis del 2015, que incluyo los resultados de 20 estudios diferentes encontró que el descenso medio de LDL era de 39,4 mg/dL.

La levadura de arroz rojo o monacolina K se ha utilizado como alternativa al tratamiento con estatinas en pacientes con hipercolesterolemia leve o moderada, concretamente en aquellos pacientes con intolerancia a las estatinas. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que existen efectos secundarios, ya que la alguno de los metabolitos producidos por el hongo *Monascus purpureus* producen micotoxina, que tienen propiedades nefrotóxicas. Además, debida a su alta similitud con la lovastatina, produce efectos similares a las estatinas(47).

2.1.3.2 *Berberina*

La berberina es un alcaloide natural altamente concentrado que se encuentra en numerosas plantas medicinales. La berberina actúa a varios niveles ya que es un inhibidor natural de PCSK9 (aumentando así la vida media del receptor LDL), también aumenta la expresión del rLDL y regula la absorción intestinal de colesterol, aumentando la excreción de colesterol por vía hepática e intestinal (47). Diversos estudios han analizado el efecto de la berberina sobre el perfil lipídico, en los cuales han mostrado que producen reducciones medias de 25 mg/dL de cLDL. Al contrario que la levadura de arroz rojo o monacolina, la berberina tiene efectos secundarios leves y principalmente gastrointestinales y no tiene efectos adversos a nivel hepático ni renal.

2.1.3.3 *Fitoesteroides*

Los fitoesteroides son esteroides naturales de origen vegetal, presentes en pequeñas cantidades de vegetales de trigo y aceites vegetales. El mecanismo de acción se lleva a cabo por medio de una inhibición competitiva con el colesterol. El colesterol proveniente de la dieta penetra en los enterocitos por medio del receptor NPC1L1. Los esteroides de origen vegetal presentan una estructura química muy similar al colesterol y compiten entre ambos por la entrada a nivel intestinal. Diversos estudios y metaanálisis han reportado disminuciones medias de 10-15% de colesterol y no han mostrado problemas importantes de seguridad, ni efectos vasculares después de uso persistente, aunque a largo plazo la seguridad aún no se ha establecido (47).

2.1.3.4 *Proteínas de soja*

Las proteínas de soja se han utilizado para la reducción de los niveles de colesterol en plasma en pacientes con dislipemia. Hay que tener en cuenta que el uso crónico de una gran cantidad de este producto, al tener isoflavonas, puede interferir con la función tiroidea y la fertilidad. Las cantidades de ácido fítico que contiene pueden reducir la absorción de algunos minerales como el calcio, magnesio, cobre, hierro y zinc. También hay descritos efectos vasculares como la fiebre aftosa (47).

Se cree que los péptidos bioactivos presentes en la soja pueden ser responsables del efecto hipolipemiante de estas legumbres. Por otro lado, las isoflavonas también podrían contribuir a este efecto. Parecen ser numerosos los mecanismos reductores del colesterol propuestos para la soja, pero aún no están claros, incluida la regulación negativa de la expresión del factor de transcripción hepática de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP-1) (a través de PI3K / Akt / GSK3 β vías, con disminución de la secreción de lipoproteína hepática y

contenido de colesterol), la regulación de SREBP-2 (con un mayor aclaramiento de colesterol de la sangre), el aumento de la actividad del receptor apoB, la reducción de la síntesis de colesterol, o el aumento de la excreción fecal de bilis sales(49).

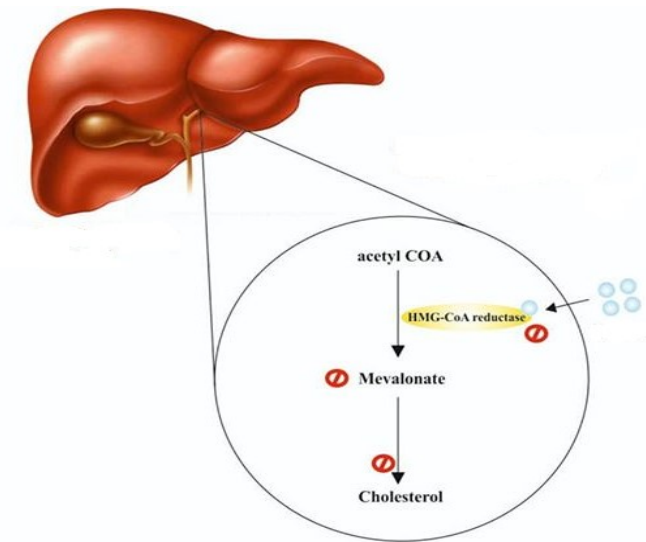
2.1.3.5 Bergamota

La Bergamota o *Citrus Bergamia Risso* es una fruta cítrica de pequeño tamaño y de forma similar a la de una pera. Su sabor es agrio y su aromática piel se utiliza para obtener aceite esencial. (50). La principal región que alberga este cítrico es la región de Calabria (Italia). La bergamota se usa en la industria cosmética y perfumería y aunque su jugo no es tan popular como el de otros cítricos por sus propiedades organolépticas, diversos estudios han indicado que la bergamota presenta un potencial efecto hipolipemiante, por lo que es un importante nutracéutico a tener en cuenta (51).

La bergamota tiene un perfil único de flavonoides y glucósidos flavonoides presentes en su jugo como neoeriocitrina, neohesperidina, naringina, rutina, neodesmina, roifolina y poncirina. Diversos estudios clínicos han demostrado que sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorio, citotóxico, neuro protector, hipolipemiante e hipoglucémica(52).

La capacidad hipolipemiante de la bergamota se debe a que el zumo de esta fruta es rico en flavonoides que contienen 3-hidroxi-3-metil-glutaril flavanona (HMGF) extraído de la cáscara. Actúan a dos niveles, por un lado, inhibe la HMG-CoA reductasa (Figura 5), reduciendo así la formación de colesterol hepático, mientras que por otro lado, aumenta la expresión del rLDL, lo que genera un aumento de la absorción de colesterol plasmático (Figura 5). Además. Diversos estudios también han postulado que la bergamota aumenta la excreción fecal de colesterol, dado que inhibe las enzimas acetil-CoA colesterol acetiltransferasa (ACAT) y la colesterol ester hidrolasa pancreática (pCEH) reduciendo la absorción de colesterol intestinal y aumentando el recambio y la excreción de ácidos biliares, lo que explicaría parte de su acción hipolipemiante (49).

Figura 5. Acción hipolipemiante de la bergamota por medio de la Inhibición de la HMG-CoA-reductasa.

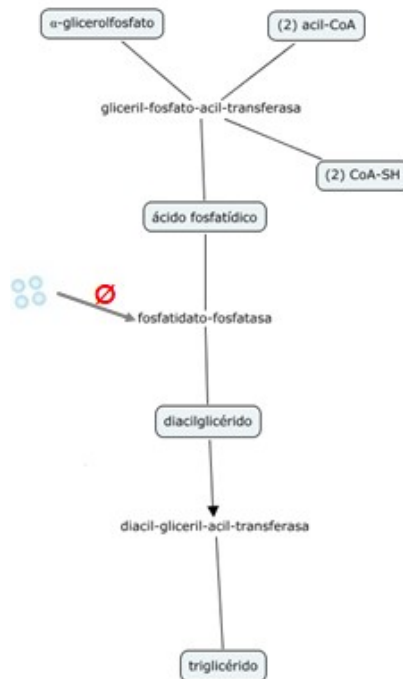


Adaptado de Di Donna. Bloqueo de la HMG-CoA reductasa, enzima necesaria para que el cuerpo produzca colesterol, lo cual provoca una inhibición del colesterol, este es el mecanismo de acción de las estatinas y en este caso la bergamota (53).

Además de la reducción de CT, la bergamota también ha mostrado tener una capacidad hipolipemiente sobre las concentraciones de TG. Esta fruta es capaz de disminuir la absorción de los TG debido a la inhibición de la enzima pCEH, ya que dicha enzima es necesaria para la absorción de grasas a nivel intestinal. También se ha observado que la bergamota provoca una disminución en la biosíntesis endógena de TG inhibiendo la actividad de la fosfatidato-fosfatasa, la cual no podría formar diacilglicérido y por ende no pasaría a formar triglicérido. Ambos factores contribuyen a que haya una disminución de los TG a nivel plasmático(54). (Figura 6).

Además de la capacidad hipolipemiente, la bergamota presenta actividad vasoprotectora. Esta actividad preventiva de la formación de la placa de ateroma se debe a que algunos de los flavonoides que la conforman, como narangina, la neoeriocitrina, la melitidina y la rutina, tienen la capacidad de inhibir la oxidación de cLDL, ya que captan los radicales libres (55).

Figura 6. Inhibición de la fosfatidato-fosfatasa.



Adaptado de Musolino V. Se produce una disminución de la síntesis endógena de triglicéridos, debido a la reducción de la actividad de la fosfatidato-fosfatasa, lo cual lleva a una disminución de los TG plasmáticos (54).

Otra acción provocada por la bergamota es el aumento del HDL. Este efecto se produce porque la bergamota produce una menor degradación del cHDL. Esta menor degradación de HDL se debe a que como ya hemos comentado anteriormente, la bergamota produce una disminución de TG, lo que conlleva una menor actividad de la lipasa hepática. La enzima lipasa hepática está relacionada con la degradación de las partículas HDL, por lo que una menor actividad de esta enzima producirá una menor degradación del HDL, lo que conlleva un aumento del cHDL en plasma(56).

La acción hipoglucemiante es otra de las propiedades que se le atribuye a la bergamota. Los polifenoles de la bergamota incrementan la actividad de la Protein Kinasa, la cual actuará a dos niveles, por un lado, produce un incremento del catabolismo (aumentando la degradación de glucosa o glucólisis), y por otro lado, produce la disminución del anabolismo (disminuyendo así la síntesis de glucógeno o gluconeogénesis) lo que tendrá como efecto una disminución de las concentraciones de glucosa en sangre(56).

Para poder obtener los beneficios de la bergamota, se debe administrar por vía oral y se alcanzarán concentraciones plasmáticas máximas entre 1-2 horas después de su administración. Tras su absorción, estos polifenoles en la sangre, deberán alcanzar los tejidos diana para poder producir su actividad, para ello pasarán al hígado y unidos a la albúmina son circulados rápidamente hacia los órganos altamente perfundidos donde alcanzarán dichos

tejidos para llevar a cabo su función. Una vez cumplido su objetivo, los restos de la bergamota que queden deben ser eliminados. Por vía renal se excreta un porcentaje mínimo, la mayor parte se elimina por vía hepática(57).

La bergamota ha demostrado tener un buen perfil de eficacia y seguridad en pacientes con hipercolesterolemia sin efectos adversos detectados. Los estudios clínicos realizados hasta la fecha con dosis entre 500 y 1500 mg/día mostraron un buen perfil de seguridad, sin efectos secundarios detectados (49). En el estudio de Di Donna et al (53), donde estudiaron la toxicidad de la bergamota, reportaron que en cultivos celulares, la concentración citotóxica 50 era muy elevada(54.04 ± 2.3 y 51.09 ± 1.8 mg/mL). Además, en este estudio, estudiaron si la HMGR pudiera ejercer algún efecto genotóxico y/o mutagénico. Para ello se realizaron ensayos en presencia o ausencia del agente exógeno, reportando que HMGR, utilizado en dosis de hasta 90 µg/mL, no produjo ningún daño en el ADN. Por tanto, la bergamota aparte de presentar dichos efectos hipolipidémicos similares a las estatinas que bloquean la actividad HMGR, inhibición ejercida de HMGR sobre HMGR, también presenta un buen nivel de seguridad(53).

2. Material y métodos

1. Selección de estudios:

La estrategia de búsqueda se realizó siguiendo los pasos de la Guía Prisma (58).

Las bases de los datos utilizadas fueron las siguientes: Pubmed, Embase, Cochrane Libery y Google Académico. Se realizó una revisión sistemática, sin restricción de idioma. La estrategia de búsqueda utilizada fue la combinación de bergamota con palabras relacionadas con el perfil lipídico: "Bergamot" OR "Citrus bergamia" OR "Nutraceuticals" OR "FunctionalFoods" AND "Cholesterol" OR "Dyslipidemia" OR "Hyperlipidemia" OR "Cardiovascular disease" OR "Cardiovascular risk" OR "Lipids" OR "Lipoprotein" OR "Low-densitylipoprotein" OR "High-densitylipoprotein" OR "Lipid-loweringdrugs" OR "Triglycerides". En todas las búsquedas se siguieron los mismos criterios, las palabras clave debían estar incluidas en el "abstract" o en el título. Los artículos seleccionados y excluidos fueron seleccionados en base a los siguientes criterios:

- a) Criterios de inclusión: artículos publicados en una revista revisada; b) estudios transversales, cohortes e intervenciones; c) estudios realizados tanto en niños como en adultos; d) estudios realizados en seres humanos sanos, o aquellos con deterioro

metabólico (sobrepeso, obesidad, hipercolesterolémico, prehipertensivo, hipertenso, o con diabetes tipo 2) o cualquier otra enfermedad.

- b) Criterios de exclusión implicados: a) estudios de caso; b) cartas, comentarios, documentos de conferencia, reseñas narrativas; c) estudios no realizados en humanos.

2. Medidas de resultados

Los resultados de interés fueron cambios en el CT, cLDL, cHDL y TG reportados en los individuos que reportaban haber ingerido cantidades variables de bergamota. También se recogió las concentraciones de bergamota suministradas, así como en que formato se había aportado a los individuos.

3. Medidas de calidad

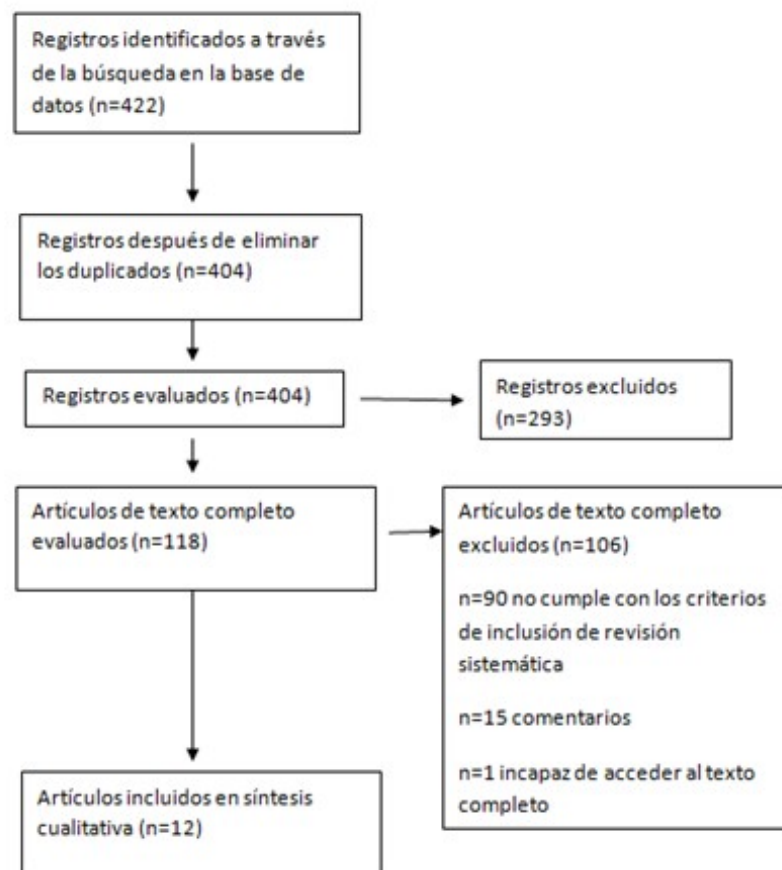
La calidad de cada ensayo incluido se evaluó sobre la base de la metodología previamente validada desarrollada por Kmet et al (59). La metodología se derivó de una lista de verificación para evaluar la calidad de los estudios cuantitativos, que incluía los siguientes criterios: 1) ¿El objetivo del estudio ha sido suficientemente descrito?; 2) ¿El diseño del estudio es evidente y apropiado?; 3) ¿La selección de grupo de comparación o fuente de información, así como las variables de entrada han sido correctamente descritas y son apropiadas?; 4) ¿Las características de sujeto y grupo de comparación (si procede) están suficientemente descritas?; 5) Si se realizó una asignación intervencionista y aleatoria, ¿se informó cómo se había realizado?; 6) Si fue posible la intervención y el desconocimiento de los investigadores, ¿se informó cómo se había realizado?; 7) Si fue posible la intervención y el desconocimiento de los sujetos, ¿se informó cómo se había realizado?; 8) ¿Las medidas de resultados y (si procede) de exposición estaban bien definidas y eran sólidas para la medición de los sesgos en la clasificación? ¿Los medios de evaluación están bien informados?; 9) ¿El tamaño de la muestra fue apropiado?; 10) ¿Los métodos analíticos fueron correctamente descritos, justificados y apropiados?; 11) ¿Se informa de alguna estimación de la varianza para los principales resultados principales?; 12) ¿Control para evitar confusión?; 13) ¿Los resultados fueron reportados con suficiente detalle?; 14) ¿La conclusión fue respaldada por los resultados? Cada pregunta puede ser respondida con "sí", "parcial", "no" o "no aplicable". El proceso de puntuación se realizó de acuerdo con la siguiente fórmula: $((\text{número de "sí"} \times 2) + (\text{número de "parcial"} \times 1) / (\text{suma total posible (28)} - (\text{número de "no"} \times 2 \text{ "no aplicable"}))$ La puntuación osciló entre 0 y 1; por lo tanto, cuanto más cerca esté el valor de 1, mayor es la calidad del ensayo. La evaluación de la calidad de cada ensayo fue realizada por tres investigaciones diferentes (ILM,

JGG y RMG). Dos investigadores realizaron la lista de verificación de calidad de cada ensayo; si se encontró una discordia (puntuación media de diferencia más de 0,1 puntos), se realizó una tercera revisión por el investigador restante.(Anexos tabla 1).

3. Resultados

Para la realización de esta revisión sistemática se utilizaron diferentes buscadores, de entre los cuales se recopilaron un total de 442 artículos, de ellos 361 fueron hallados en Pubmed y 61 en Cochrane, Google Scholar y Embase. De los 442 artículos, 18 fueron excluidos por estar duplicados, y de los 404 artículos restantes, 293 fueron descartados porque no cumplieron con los requisitos de elegibilidad. Tras una revisión de los 118 artículos restantes, 106 fueron eliminados por los siguientes motivos: la mayoría no incluyeron bergamota como principio activo dentro de la intervención, fueron estudios *in vitro* o desarrollados en animales (n=90), fueron revisiones (n=15) y no se pudo tener acceso al artículo completo (n=1). Finalmente, 12 artículos (10 estudios de intervención y 2 estudios observacionales) cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en esta revisión sistemática (**Figura 8**).

Figura 8. Flujo de información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática.



Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

La totalidad de participantes incluidos entre los 12 estudios fue de 870 adultos, con edades comprendidas entre los 27 y los 77 años. Se encontraron bastante heterogeneidad entre los estudios en cuanto a tipo de intervención utilizada: cinco de los doce estudios tuvieron una única rama intervención y seis de ellos tuvieron una intervención con múltiples ramas ya sea comparando diferentes dosis de bergamota o usando un placebo o estatinas en comparación con la bergamota. Otro factor a tener en cuenta son los diferentes perfiles de los sujetos en los estudios: en el estudio llevado a cabo por Dahlberg y cols(60)los participantes presentaban sobrepeso/obesidad, y otros factores de riesgo cardiovascular como niveles alterados en el perfil lipídico, elevado perímetro de la cintura o niveles de glucosa elevados; mientras que en el estudio llevado a cabo por Di Folco y cols., los participantes presentaron síndrome metabólico (61). Ambos estudios llevados a cabo por Bruno A y cols. (62,63)reclutaron sujetos en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación, cuatro estudios incluyeron sujetos con hiperlipidemia mixta (Gliozzi y cols.2013(64); Mollace y cols.2011(65); Cai y col.2017(66); Babish y col. 2016(52)), el estudio desarrollado por Toth y cols(67) incluyó sujetos con hipercolesterolemia aislada y el desarrollado por Campolongo y cols(68)reclutó sujetos con cardiopatía isquémica previa. Izzo y cols. (69)incluyó a mujeres con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa, mientras que en el estudio de Gliozzi y cols. 2014 (70) se incluyeron participantes con síndrome metabólico e hígado graso no alcohólico. La duración de los estudios también presentó una gran diversidad, siendo de 1 mes el estudio de menor duración y de 6 meses el estudio que realizó la intervención más duradera. La dosis de bergamota administrada osciló entre los 150 mg/día a 1500 mg/día, teniendo en cuenta, de forma muy importante para valorar los resultados, que en algunos estudios se administró la bergamota sola y en otros junto a otros nutraceuticos o de forma coadyuvante a estatinas.

Calidad de los estudios

La calidad de los estudios se realizó en base a una puntuación determinada por un baremo previamente validado (ver Anexo), tal y como se ha explicado en la sección de Material y Métodos. Las puntuaciones de los estudios oscilan entre 0.27 (69) el más bajo y 0.94 (66) el más alto, teniendo una media de 0.55 (**Tabla 6**).

Cambio en el perfil lipídico

El cambio sobre el perfil lipídico por parte de la bergamota reportado por los diferentes estudios se va a exponer a continuación, en función de la dosis y forma en la que fue administrada.

Estudios con dosis menores a 500mg/día.

Uno de estos estudios es el de Di Folco y cols. (61), en el que se administró bergamota como parte de un nutracéutico a 80 sujetos con sobrepeso y síndrome metabólico, los cuales fueron asignados al azar a una dieta mediterránea baja en calorías (grupo control) o la misma intervención más 200 mg/día de un extracto seco de jugo de bergamota junto a 120 mg de fitosteroles. El único grupo que consiguió una reducción significativa en CT (15,2%), cLDL (22,1%) y TG (11,5%) fue el grupo al que se le administró bergamota.

En el estudio de Campolongo y col.(68) se asignaron al azar a 64 sujetos con cardiopatía isquémica previa a uno de los siguientes dos grupos: 40mg/día de simvastatina o 20mg/día de simvastatina junto a un nutracéutico que incluía 400mg/día de bergamota acompañado de fitosteroles, alcachofa y vitamina C. En ambos grupos se pudieron observar reducciones significativas en el perfil lipídico, CT, cLDL, TG.

Por último, el estudio de Toth y cols(67), con una duración de 180 días, incluyó a 80 pacientes con hipercolesterolemia los cuales recibieron 150mg/día de flavonoides de bergamota. Las reducciones de CT (13,2%), cLDL (18,2%) y TG (16,5%) que se produjeron en este estudio guardan similitud con los dos estudios anteriores.

Estudios con dosis de 500mg/día.

En el estudio de Bruno A,y cols. (70) se administró 500mg/día de BPF durante 60 días a 28 pacientes en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación, no refiriendo diferencias significativas en el perfil lipídico después de la intervención con bergamota.

Dahlberg y cols(60) administraron 500mg/día de zumo de extracto de bergamota junto a otros nutracéuticos que incluyeron soja, guisante, fitosteroles y berberina, entre otros, a 15 de los participantes se les administró dicho suplemento junto a una dieta mediterránea con baja carga glucémica y los otros 15 participantes solamente llevaron una dieta mediterránea con baja carga glucémica. Este tratamiento fue llevado a cabo durante 91 días por 32 sujetos con sobrepeso/obesidad y al menos dos factores de riesgo cardiovascular. Finalizado el estudio, se encontraron diferencias significativas entre los valores basales y los finales, de los participantes que tomaron bergamota, sobre el perfil lipídico tanto en CT como en cLDL y TG.

En el estudio desarrollado por Cai y cols. (66), se reclutaron 98 sujetos con hiperlipidemia mixta a los que se aleatorizó a una de las siguientes intervenciones: 500mg/día de extracto de

bergamota junto a otros nutracéuticos o placebo. En el estudio, que tuvo una duración de 84 días, se evidenciaron reducciones significativas en el cLDL (7,63%) lo que fue estadísticamente significativo en comparación con el grupo placebo ($P = 0.032$), en el resto de parámetros no se observaron diferencias significativas.

Mollace y cols(65) reclutaron a 237 participantes hiperlipémicos, de los cuáles tomaron 500 mg/día de BPF, 70 tomaron 1000mg/día de BPF, 60 recibieron placebo y los 32 restantes tomaron una combinación de 1500 mg/día de BPF además de una dieta baja en calorías. El estudio tuvo una duración de 60 días en los pacientes de BPF con dieta y una duración de 30 días para el resto de ramas de intervención. El grupo que recibió 500mg/día de BPF mostró reducción significativa de CT, cLDL y TG con respecto del grupo placebo ($-21,8 \pm 1,40\%$, $-24,1 \pm 1,5\%$, $-30,5 \pm 3,2\%$, respectivamente). Aquellos que tomaron 1000 mg/día de BPF tuvieron mayores reducciones significativas en el cLDL que aquellos que recibieron 500 mg/día ($-36.0 \pm 1,4\%$ vs $-24,1 \pm 1,5\%$, respectivamente) o en comparación con el grupo placebo.

El último estudio que administró una dosis de 500mg/día de BPF fue el desarrollado de Babishy cols. (52), que incluyó 11 sujetos con hipercolesterolemia moderada. Además de bergamota, el nutracéutico incluyó 200mg/día de fitocomplejos, teniendo el estudio una duración de 84 días. Se observó una disminución significativa en el CT (12,3%) y cLDL (15,4%) pero no en las concentraciones de triglicéridos. En el subgrupo de 8 sujetos con una concentración basal de hemoglobina glicosilada (HbA1c) > 5,4%, HOMA-IR > 2 o TG elevados, se observaron mayores reducciones en su perfil lipídico, especialmente en sus niveles de TG.

Estudios con dosis superiores a 500mg/día

En el estudio de Bruno y cols(62) se administraron 1000mg/día de BPF a 15 sujetos con un tratamiento de antipsicóticos de segunda generación, teniendo una duración de 30 días. Este estudio no evidenció mejoras estadísticamente significativas en el perfil lipídico tras la intervención.

Gliozzi y cols(64) realizaron un estudio de 30 días de duración, se aleatorizaron 77 sujetos, repartidos en diferentes grupos, uno de los grupos fue el que tomó placebo ($n=15$), otro grupo tomó rosuvastatina 10mg/día ($n=16$), el tercer grupo tomó rosuvastatina 20mg/día ($n=16$), los dos últimos grupos tomaron bergamota, uno de ellos en forma de BPF con dosis de 1000mg/día ($n=15$) y el último grupo tomó BPF 1000mg/día junto con rosuvastatina 10mg/día ($n=15$). Todos los grupos estaban compensados en cuanto a la cantidad de componentes, entre 15 y 16 participantes en cada grupo. Los participantes de todos los grupos era sujetos con hiperlipidemia mixta los cuales recibieron 1000mg/día de BPF, observando reducciones estadísticamente significativas en el CT (31,3%), cLDL (40,8%) y TG (30,7%), en comparación con

los sujetos bajo tratamiento con 10mg/día de rosuvastatina. En el grupo de los participantes que tomaron 1000mg/día de BPF junto con 10 mg/día de rosuvastatina, se observó la misma mejora en el perfil lipídico que los sujetos que recibieron únicamente rosuvastatina a dosis de 20mg/día.

Glozzi y col. (70) realizaron durante 120 días un estudio a 107 pacientes con hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico, a los que se les administró 1300mg/día de BPF. El resultado final fue una reducción de los niveles de CT (25,7%), cLDL (37,7%) y TG (31,0%). En este estudio no se hace referencia a los resultados del grupo placebo, por lo que no es posible hacer la comparativa con dicho grupo y las conclusiones aportadas por los autores, a la luz de los hallazgos, no quedarían sólidamente justificadas.

Por otro lado, el estudio realizado por Izzo y cols (69) incluyó a mujeres con cáncer de mama a las que se administró un nutraceutico compuesto de bergamota, fitosteroles y vitaminas, sin embargo, no se especifica la dosis de bergamota administrada. Los autores encontraron reducciones significativas en el CT (15%), cLDL (29%) y TG (11%).

De los anteriores hallazgos se puede llegar a la conclusión provisional de que el efecto de mejora de los niveles de CT, cLDL y TG por parte de la bergamota tiene un componente dosis-dependiente, que resulta esencial establecer de forma sólida para establecer recomendaciones concretas en cuanto a este nutraceutico.

Con respecto a los niveles de cHDL, de entre los 12 estudios incluidos en la revisión sistemática, se observaron mejoras significativas de este parámetro lipídico en 8 de los estudios, mientras que tres de ellos reportaron reducciones leves pero significativas, el único estudio que no reportó ningún cambio significativo fue el llevado a cabo por Cai y col. (66)

Tabla 6. Resumen de las características y hallazgos de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autor (año)	N	Edad	Participantes	Tipo de estudio	Dosis bergamota mg/día	Duración (días)	Colesterol total (mg/dL)		Colesterol LDL (mg/dL)		Triglicéridos (mg/dL)		Puntuación
							Basal	final	Basal	final	Basal	final	
Bruno A, 2017	28	45,8 ± 11,7	Sujetos en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y paliperidona).	Prospectivo, abierto, no randomizado, grupo único.	BPF 500 mg	60	203 ± 33,0	206 ± 23,8	125 ± 26,9	126 ± 20,1	109 ± 51,9	121 ± 64,8	0,74
Bruno A, 2017	15	44,5 ± 9,1	Sujetos en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y paliperidona)	Prospectivo, abierto, no randomizado, grupo único.	BPF 1000 mg	30	204 ± 31,9	204 ± 38,4	121 ± 26,8	125 ± 24,8	199 ± 90,6	183 ± 59,6	0,47
Dahlberg CJ, 2017	32	27-64	Sujetos con sobrepeso u obesidad y al menos dos factores de riesgo cardiovascular (circunferencia cintura 89-156 cm mujeres y >102 cm en hombres; cLDL>130mg/dL; TG>150mg/dL; cHDL 29-81mg/dL en mujeres y 26-49mg/dL en hombres; glucosa >100mg/dL; Hb1Ac 4.8-7%; HOMA-IR 0.5-5.8).	Prospectivo, abierto, randomizado, doble grupo.	Dieta mediterránea con baja carga glucémica (17)	91	215 (186-277)	198 (172-256)* ₁	142 (107-195)	128 (96,0-175)* ¹	162 (77-284)	112 (53,4-197)* ¹	0,83
					Dieta mediterránea con baja carga glucémica + suplementos nutracéuticos incluyendo soja, proteína de suero, guisante, fitosteroles, antioxidantes, probióticos, aceite de pescado, berberina y zumo de extracto de bergamota (500mg) (15)		220 (147-340)	182 (121-281)* ₁	149 (71-239)	121 (57,8-220)* ¹	184 (96-332)	90,5 (47,2-163)* ¹	
Cai Y, 2017	98	65,2 ± 9,1	Sujetos con hiperlipidemia mixta (cLDL>175mg/dL, TG>149mg/dL, CT>220mg/dL).	Prospectivo, doble ciego, randomizado, doble grupo.	Placebo (50)	84	218 ± 29	210 ± 29,8	134 ± 28	132 ± 24,0	168 ± 47	170 ± 117	0,94
					Extracto de bergamota (500mg), ésteres de plantas y		211 ± 38,3	199 ± 37,9	131 ± 35,2	121 ± 29* ²	190 ± 70,9	160 ± 80,5	

					aceite de naranja (820mg), vitamina C (50mg), vitamina B (20mg), vitamina B12 (2000mcg), y ácido fólico (800 mcg) (48)								
Di Folco, 2017	80	45 ± 5	Sujetos con sobrepeso y síndrome metabólico.	Prospectivo, abierto, randomizado, doble grupo.	Dieta mediterránea baja en calorías (40) Dieta mediterránea baja en calorías + 200 mg zumo de extracto de bergamota, 120mg fitosteroles, 80 mg de extracto de hoja de alcachofa y 20mg vitamina C (40)	180	228 ± 14 224 ± 33	221 ± 15 190 ± 30* ¹	141 ± 12 145 ± 35	138 ± 10 113 ± 26* ¹	189 ± 9 195 ± 63	179 ± 10 149 ± 45* ¹	0,64
Izzo 2017	41	59 ± 12	Mujeres con cáncer de mama con tratamiento inhibidor de la aromaterasa.	Prospectivo, abierto, no randomizado, grupo único.	Nutracéutico compuesto de bergamota, fitosteroles, alcachofa y vitamina C (no específica dosis)	180	247 ± 6,1	210 ± 5,3* ¹	164 ± 6,4	116 ± 5,0* ¹	183 ± 7,3	162 ± 6,8* ¹	0,27
Babish JG, 2016	11	38-65	Sujetos con dislipemia moderada (cLDL entre 150-350 mg/dL, TG entre 150-400mg/dL).	Prospectivo, abierto, no randomizado, grupo único.	BFE 500mg y 200mg mezcla de fitocomplejo (11) Subgrupo análisis en sujetos con HbA1c >5.4% y HOMA-IR>2 o TG elevados (8)	84	260 (213-271) 245 (191-286)	228 (197-266)* ¹ 218 (187-268)* ¹	169 (141-198) 162 (123-220)	143 (112-199)* ¹ 141 (112-199)* ¹	180 (127-359) 187 (118-473)	207 (86-260) 144 (86-260)* ¹	0,36
Campolongo 2016	64	63 ± 13,5	Sujetos con enfermedad isquémica de corazón previa.	Prospectivo, ciego único, randomizado, doble grupo.	Simvastatina 40mg/día (32) Simvastatina 20mg/día + nutraceutico compuesto de bergamota (400mg), fitosteroles, alcachofa y vitamina C (32)	90	177 ± 17 172 ± 21	162 ± 13* ¹ 151 ± 16* ¹	107 ± 9 103 ± 7	92 ± 5* ¹ 85 ± 5* ¹	131 ± 10 139 ± 13	118 ± 8* ¹ 122 ± 9* ¹	0,63
Toth PP, 2016	80	55 ± 13	Sujetos con hipercolesterolemia	Prospectivo, abierto, no	Derivado de extracto de bergamota (150mg) (80)	180	257 ± 15	223 ± 41* ¹	176 ± 8,00	144 ± 37* ¹	162 ± 54,0	136 ± 79* ¹	0,64

			(cLDLentre 160-190 mg/dL).	randomizado, grupo único.									
Glozzi M, 2014	107	56 ± 12	Sujetos con síndrome metabólico e hígado graso no alcohólico.	Prospectivo, abierto, randomizado*, grupo único.	BPF 1300mg (64)	120	245 ± 8,3	182 ± 7,1* ¹	162 ± 4,3	101 ± 1,8* ¹	232 ± 5,1	160 ± 4,8* ¹	0,46
Glozzi M, 2013	77	-	Sujetos con hipercolesterolemia mixta (cLDL>160mg/dL, TG>225mg/dL).	Prospectivo, abierto, grupos paralelos, randomizado.	Placebo (15)	30	278 ± 4	275 ± 4	191 ± 3	190 ± 2	238 ± 5	235 ± 5	0,54
					Rosuvastatina 10mg/día (16)		278 ± 4	195 ± 3* ²	191 ± 3	115 ± 4* ²	238 ± 5	200 ± 4* ²	
					Rosuvastatina 20mg/día (16)		278 ± 4	174 ± 4* ²	191 ± 3	87 ± 3* ²	238 ± 5	202 ± 5* ²	0,54
					BPF 1000mg (15)		278 ± 4	191 ± 5* ²	191 ± 3	113 ± 4* ²	238 ± 5	165 ± 3* ²	
					BPF 1000mg + rosuvastatina 10 mg/día (15)		278 ± 4	172 ± 3* ²	191 ± 3	90 ± 4* ²	238 ± 5	152 ± 5* ²	
Mollace V, 2011	237	-	Sujetos con hiperlipidemia mixta.	Prospectivo, doble ciego, randomizado, grupos paralelos.	BPF 500mg (69)	30	(-21,8 ± 1,40* ²)		(-24,1 ± 1,5* ²)		(-30,5 ± 3,2* ²)		0,44
					BPF 1000mg (70)		(-29,4 ± 1,30)		(-36,0 ± 1,4* ²)		(-39,5 ± 3,0)		
					Placebo (60)		(-0,10 ± 0,30)		(-1,1 ± 0,5* ²)		(0,05 ± 0,55)		
					BPF 1500mg + dieta 1600 Kcal/día (32)	60	(-25,0 ± 1,60* ²)		(-27,6 ± 0,5* ²)		No descrito		

BPF: fracción polifenólica derivada de bergamota; BFE: extracto de naranja de bergamota; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HOMA-IR: Evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina; AGS: antipsicóticos de segunda generación;

* Glozzi et al asignaron al azar a 107 pacientes en dos grupos: uno que recibió placebo y el otro que recibió BPF 1300 mg / día, sin embargo, no mostraron ningún resultado del grupo control y no compararon ningún parámetro entre el placebo y el grupo de intervención. * 1 Importancia con $p < 0.05$ comparando valores basales y finales dentro de cada grupo de tratamiento. * 2 Importancia con $p < 0.05$ comparando placebo y grupo BPF después de la intervención. * 3 Importancia con $p < 0.05$ entre el grupo de BPF 500 mg y el grupo de BPF 1000 mg después de la intervención. * La puntuación de la lista de verificación de calidad se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula: ((número de "sí" x2) + (número de "parcial" x1) / (suma total posible (28) - (número de "no aplicable" x2)).

4. Discusión

Las estatinas son el principal tratamiento terapéutico en las dislipemias debido a su disminución del colesterol y su efecto cardiovascular (71). Sin embargo, hay una considerable proporción de sujetos que muestran intolerancia a las estatinas, especialmente a altas dosis (72). Por ello, los nutraceuticos podrían constituir una alternativa terapéutica o un coadyuvante en estos pacientes, ayudando a lograr los objetivos terapéuticos sobre el perfil lipídico y reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, los datos a día de hoy sobre los nutraceuticos son limitados.

El objetivo de esta revisión sistemática es conocer el efecto de la administración de bergamota sobre el perfil lipídico en humanos. En esta revisión, se incluyeron finalmente 12 estudios de los que 9 mostraron una mejora en el perfil lipídico mediante una disminución significativa de CT, TG y cLDL; solo 1 mostró una disminución significativa en el cLDL; y 2 no encontraron cambios significativos en el perfil lipídico. Tras la intervención con bergamota, 8 ensayos informaron de un aumento del cHDL, mientras que 3 estudios describieron disminuciones leves pero significativas en la concentración de cHDL. Es importante recalcar que los estudios incluyeron participantes con patologías muy heterogéneas y que la bergamota en los diferentes estudios fue administrada de diversas maneras: a) fitoesteroles aislados de bergamota; b) extracto seco de zumo de bergamota entero; y c) como parte de un complejo nutraceutico que incluye otras sustancias como fitoesteroles, alcachofa o vitamina C. Aunque los hallazgos de los estudios incluidos en la revisión apuntan a un efecto beneficioso de la bergamota sobre el perfil lipídico, aún son necesarios más estudios para dilucidar aspectos importantes como la dosis óptima o el mecanismo responsable de este beneficio, pudiendo así establecer recomendaciones sólidas a la población. Otros de los hallazgos importantes de la revisión es el efecto dosis-respuesta observado, hallándose una mayor disminución en el CT, cLDL y TG con dosis más altas de bergamota. Sin embargo, conviene resaltar que se ha observado una gran variación en la reducción del perfil lipídico dentro de los estudios. De esta manera, en el estudio de Cai Y y col. (66), se reportó una disminución del cLDL del 7,63% tras tomar una dosis de 500 mg/día de bergamota, mientras que la misma dosis ocasionó una disminución del 24,1% en el ensayo realizado por Mollace y cols. (69). Por otro lado, el estudio realizado por Toth y cols. (67) incluyó una dosis más baja que los anteriores, 150 mg/día de flavonoides provenientes de bergamota y que ocasionó una disminución del 18,2% en el cLDL. En estos estudios, se debe tener en cuenta la diferencia en la que la bergamota fue

administrada, mientras que en el estudio de Cai Y, y cols.(66) estudiaron el efecto de un extracto completo de bergamota (dentro de un complejo nutracéutico), Mollacey cols. (65) usaron BPF y Toth y cols. (67) proporcionaron flavonoides de bergamota aislados. Por tanto, es importante considerar el posible impacto que tiene la forma y la dosis en la que la bergamota se ha administrado, a la hora de interpretar los resultados y alcanzar conclusiones sólidas al respecto.

La bergamota contiene flavanonas (que incluyen brutieridina, melitidina y HMG-neoeriocitrina) que se ha demostrado que inhiben la HMG-CoA reductasa como las estatinas (53). Uno de los efectos hallados por algunos de los estudios incluidos en la revisión es que una combinación de bergamota con dosis más bajas de estatinas conlleva a una mejora del perfil lipídico similar a la alcanzada a tomar dosis más altas de estatinas sin bergamota. De los 12 estudios, solo 2 exploraron este efecto Gliozzi y col. (64) demostró que agregar BPF a rosuvastatina 10 mg/día indujo la misma reducción en lípidos que la mejora lograda con el tratamiento con rosuvastatina 20 mg/día. Por otro lado, Campolongo y cols. (68) observaron una reducción equivalente en el cLDL al agregar bergamota a simvastatina 20 mg/día con respecto a quienes recibieron simvastatina 40 mg/día. Estos acontecimientos son prometedores para pacientes con intolerancia parcial a las estatinas (que pueden tolerar unas dosis más bajas de estatinas) los cuales podrían optar por esta opción terapéutica (47).

Los mecanismos responsables de la mejora del perfil lipídico por parte de la bergamota parecen ser múltiples y, muy posiblemente, con un efecto sinérgico entre ellos. De los estudios que se realizaron en animales e *in vitro* (53,73,74), revelaron un efecto hipolipemiente por parte de los polifenoles (como los flavonoides) presentes en la bergamota. Este efecto hipolipemiente también fue descrito por otros autores los cuales refieren que al inhibirse algunas enzimas conseguimos este efecto hipolipemiente, como la proteína quinasa (AMPK) la cual se ha demostrado que incrementa la oxidación del cVLDL (75) o un aumento de la translocación del receptor de membrana del LDL (76). Es muy probable que estos sean los mecanismos de acción de la bergamota para la acción hipolipemiente.

Es importante tener en cuenta la calidad metodológica de estos estudios ya que una mayor calidad del estudio pudiera interferir a la hora de establecer conclusiones sólidas en base a los hallazgos. De los 12 estudios recopilados en esta revisión, tan solo 6 de ellos utilizaron un diseño de aleatorización y, de entre ellos, 2 describieron cómo fue el proceso de aleatorización. Otro punto importante es la falta de ajuste por factores de confusión por la mayor parte de estudios. Estimar el efecto de la bergamota sobre el perfil lipídico, teniendo en cuenta factores como un cambio en la alimentación, la pérdida de peso corporal y la iniciación

a la práctica deportiva, es fundamental para que los hallazgos tengan una rigurosidad científica adecuada.

El resultado de todos estos estudios nos deja muchas preguntas que resolver en estudios venideros, la principal sería averiguar cuál es la forma más efectiva (a efectos hipolipemiantes) de la suplementación con bergamota en humanos, incluyendo el aislamiento de ciertos flavonoides, extracción de polifenoles enteros o zumo de bergamota. Así como, determinar la dosis exacta para alcanzar el máximo beneficio en el metabolismo lipídico sin efectos secundarios y si los efectos de la bergamota podrían alcanzar una meseta a una dosis determinada, donde dichos efectos se estanquen y no produzcan más beneficio.

En resumen, en esta revisión sistemática se recopilieron todos los estudios que han investigado el efecto de la bergamota en el perfil lipídico en humanos. De entre los 12 estudios seleccionados, 9 mostraron una disminución significativa en el CT, TG y cLDL, mientras que un estudio mostró una disminución significativa solo en el colesterol LDL,² de los ensayos no encontraron cambios significativos sobre el perfil lipídico,⁸ observaron que se produjo un aumento de HDL después de la intervención con bergamota en cualquiera de sus formas. A pesar de que los hallazgos apuntan a un efecto beneficioso de la bergamota sobre el perfil lipídico, aún son muchas las cuestiones que quedan por dilucidar, estableciendo la dosis óptima, la forma en la que debe ser administrada y el potencial efecto sinérgico con las estatinas y los nutraceuticos. Por ello, son necesarios más estudios al respecto, para establecer sólidas recomendaciones respecto a la prescripción de este nutraceutico, que podría constituir una excelente opción para la consecución de objetivos terapéuticos en el perfil lipídico en algunos sujetos, muy especialmente en aquellos intolerantes a las estatinas o con bajo riesgo cardiovascular.

5. Conclusiones

1. De los 12 estudios incluidos en la revisión sistemática, 9 describieron un efecto beneficioso de la administración de bergamota sobre el CT, TG y cLDL.
2. De los 12 estudios, 8 reportaron un aumento significativo sobre el cHDL, 3 de ellos indicaron una reducción leve pero significativa sobre dicho cHDL y solo uno de ellos no tuvo resultados significativos.
3. La heterogeneidad de los estudios incluidos en la revisión se debe a las grandes diferencias entre participantes de unos estudios y de otros. Puesto que Bruno y cols. fue el único que incluyó participantes con las mismas condiciones, el resto de autores no coincidieron en las características de los sujetos.

4. Las dosis administradas no fueron iguales en los diferentes estudios, oscilan entre 500mg y 1300mg/día. Se puede observar que a mayores dosis de bergamota administrada a los sujetos, provoca mayores efectos sobre el perfil lipídico, en cuanto a CT, TG y cLDL.

5. El efecto sinérgico con las estatinas aún necesita más determinación, pero sí se puede apreciar en estos 12 estudios que el uso de bergamota en conjunto con estatinas reduce los niveles de CT, TG y cLDL, lo cual sería beneficioso para aquellas personas con intolerancia a las estatinas, pudiendo utilizar un complejo mixto de estatinas con bergamota, en el que las dosis administradas de estatinas sean menores.

6. Es importante tener en cuenta la calidad metodológica de estos estudios para poder establecer conclusiones de mayor calidad. De todos los estudios incluidos en esta revisión sistemática, 6 aleatorizaron a los participantes para hacer el estudio y únicamente 2 de ellos describieron como fue dicho proceso de aleatorización.

7. El cambio en la alimentación, la pérdida de peso corporal (en sujetos con sobrepeso/obesidad) y el inicio en la práctica deportiva, son factores que hay que tener en cuenta a la hora de valorar el efecto de la bergamota sobre el perfil lipídico, ya que estos factores también influyen sobre la reducción de dicho perfil.

6. Bibliografía

1. OMS | Prevención de las enfermedades cardiovasculares [Internet]. WHO. [citado 10 de julio de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/publications/list/cadio_pocket_guidelines/es/
2. Enfermedades no transmisibles [Internet]. [citado 10 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
3. Alimentación sana [Internet]. [citado 10 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
4. Rodríguez Porto AL, Sánchez León M, Martínez Valdés LL. Síndrome metabólico. Rev Cuba Endocrinol. diciembre de 2002;13(3):0-0.
5. Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol. 1 de marzo de 2012;65(3):241-8.
6. Hernández Mijares A, Riera Fortuny C, Solá Izquierdo E, Jesús Oliver Oliver M, Luisa Martínez Triguero M, Morillas Ariño C, et al. Prevalencia del síndrome metabólico entre pacientes con cardiopatía isquémica. Med Clínica. 1 de enero de 2003;121(6):204-8.
7. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [citado 10 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
8. OMS | Información general sobre la hipertensión en el mundo [Internet]. WHO. [citado 10 de julio de 2019]. Disponible en:

- https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/es/
9. Diabetes [Internet]. [citado 10 de julio de 2019]. Disponible en:
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
 10. Brown and Goldstein Nobel Lecture.pdf [Internet]. [citado 6 de febrero de 2018].
Disponible en:
http://www.hms.harvard.edu/md_phd/news/Brown%20and%20Goldstein%20Nobel%20Lecture.pdf
 11. Repa JJ, Mangelsdorf DJ. The role of orphan nuclear receptors in the regulation of cholesterol homeostasis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2000;16:459-81.
 12. Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *NatRev Genet.* febrero de 2009;10(2):109-21.
 13. Herrera Castillón E. Bioquímica : aspectos estructurales y vías metabólicas. Vol. I / Emilio Herrera. [Internet]. Nueva York [etc.] : McGraw-Hill - Interamericana, 1991.; 2011 [citado 21 de octubre de 2019]. Disponible en:
<https://repositorioinstitucional.ceu.es/handle/10637/967>
 14. Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet Lond Engl.* 16 de agosto de 2014;384(9943):607-17.
 15. Durrington P. Dyslipidaemia. *The Lancet.* 30 de agosto de 2003;362(9385):717-31.
 16. Fredrickson DS, Lees RS. A SYSTEM FOR PHENOTYPING HYPERLIPOPROTEINEMIA. *Circulation.* marzo de 1965;31:321-7.
 17. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev EspCardiol.* 1 de mayo de 2007;60(5):476-85.
 18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular riskThe Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* [Internet]. [citado 26 de octubre de 2019]; Disponible en:
<https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353>
 19. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* mayo de 2003;77(5):1146-55.
 20. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 13 de abril de 2006;354(15):1601-13.
 21. Schwingshackl L, Bogensberger B, Benčič A, Knüppel S, Boeing H, Hoffmann G. Effects of oils and solid fats on blood lipids: a systematic review and network meta-analysis. *J Lipid Res.* 2018;59(9):1771-82.

22. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular riskThe Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2019]; Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353>
23. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 13 de febrero de 2006;166(3):285-93.
24. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. agosto de 1992;56(2):320-8.
25. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane DatabaseSyst Rev*. 18 de octubre de 2006;(4):CD003817.
26. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 04 de 2013;368(14):1279-90.
27. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation*. 12 de enero de 2016;133(2):187-225.
28. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*. mayo de 2009;119(5):1322-34.
29. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr*. junio de 2015;101(6):1144-54.
30. Taskinen M-R, Söderlund S, Bogl LH, Hakkarainen A, Matikainen N, Pietiläinen KH, et al. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *J Intern Med*. 2017;282(2):187-201.
31. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 7 de noviembre de 2002;347(19):1483-92.
32. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*. octubre de 2003;37(4):283-90.
33. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 11 de julio de 2013;369(2):145-54.

34. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2016;17(10):1001-11.
35. Batsis JA, Gill LE, Masutani RK, Adachi-Mejia AM, Blunt HB, Bagley PJ, et al. Weight Loss Interventions in Older Adults with Obesity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Since 2005. *J Am Geriatr Soc*. febrero de 2017;65(2):257-68.
36. Lairon D, Arnault N, Bertrais S, Planells R, Clero E, Hercberg S, et al. Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. *Am J Clin Nutr*. 1 de diciembre de 2005;82(6):1185-94.
37. Socarrás Suárez MM, Bolet Astoviza M. Alimentación saludable y nutrición en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Cuba Investig Bioméd*. septiembre de 2010;29(3):353-63.
38. cccc_my-cholesterol-guide.pdf [Internet]. [citado 16 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://www.heart.org/-/media/files/health-topics/cholesterol/cccc_my-cholesterol-guide.pdf?la=en&hash=D2615F014E44766A96EDEE2EF81633BE162B10D0
39. pubmeddev, L P-BJ and B. [PCSK9: Estructura y función. PCSK9 y receptor de lipoproteínas de baja densidad. Mutaciones y sus efectos. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 21 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27888903>
40. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *ArteriosclerThrombVasc Biol*. abril de 2009;29(4):431-8.
41. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 25 de junio de 2019;73(24):3168-209.
42. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias: tratamiento farmacológico con estatinas - ScienceDirect [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563315000327>
43. Barreiro LAD. Guía de Tratamiento Farmacológico de Dislipidemias para el Primer Nivel de Atención. :27.
44. TESIS-2019-057.pdf [Internet]. [citado 21 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://zagan.unizar.es/record/77119/files/TESIS-2019-057.pdf>
45. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann InternMed*. 2 de abril de 2013;158(7):526-34.
46. 223120665003.pdf [Internet]. [citado 27 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2231/223120665003.pdf>

47. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G, et al. The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J Am Coll Cardiol*. 3 de julio de 2018;72(1):96-118.
48. Barrios V, Escobar C, Cicero AFG, Burke D, Fasching P, Banach M, et al. A nutraceutical approach (Armolid Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. *AtherosclerSuppl*. 1 de febrero de 2017;24:1-15.
49. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *ArchMedSci AMS*. agosto de 2017;13(5):965-1005.
50. Citrus × bergamia. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2019 [citado 27 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Citrus_%C3%97_bergamia&oldid=118756055
51. Di Donna L, De Luca G, Mazzotti F, Napoli A, Salerno R, Taverna D, et al. Statin-like Principles of Bergamot Fruit (*Citrusbergamia*): Isolation of 3-Hydroxymethylglutaryl Flavonoid Glycosides. *J Nat Prod*. 24 de julio de 2009;72(7):1352-4.
52. Babish JG, Dahlberg CJ, Ou JJ, Keller WJ, Gao W, Kaadige MR, et al. Synergistic in vitro antioxidant activity and observational clinical trial of F105, a phytochemical formulation including Citrus bergamia, in subjects with moderate cardiometabolic risk factors. *Can J PhysiolPharmacol*. 31 de mayo de 2016;94(12):1257-66.
53. Di Donna L, Iacopetta D, Cappello A, Gallucci G, Martello E, Fiorillo M, et al. Hypocholesterolaemic activity of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl flavanones enriched fraction from bergamot fruit (Citrus bergamia): «In vivo» studies. *J FunctFoods*. 1 de febrero de 2014;7:558-68.
54. Musolino V, Gliozzi M, Carresi C, Maiuolo J, Mollace R, Bosco F, et al. Lipid-lowering effect of bergamot polyphenolic fraction: role of pancreatic cholesterol ester hydrolase. *J Biol RegulHomeost Agents*. diciembre de 2017;31(4):1087-93.
55. Yu J, Wang L, Walzem RL, Miller EG, Pike LM, Patil BS. Antioxidant activity of citrus limonoids, flavonoids, and coumarins. *J AgricFoodChem*. 23 de marzo de 2005;53(6):2009-14.
56. Mollace V, Scicchitano M, Paone S, Casale F, Calandruccio C, Gliozzi M, et al. Hypoglycemic and Hypolipemic Effects of a New Lecithin Formulation of Bergamot Polyphenolic Fraction: A Double Blind, Randomized, Placebo- Controlled Study. *EndocrMetab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(2):136-43.
57. La Russa D, Giordano F, Marrone A, Parafati M, Janda E, Pellegrino D. Oxidative Imbalance and Kidney Damage in Cafeteria Diet-Induced Rat Model of Metabolic Syndrome: Effect of Bergamot Polyphenolic Fraction. *Antioxidants*. marzo de 2019;8(3):66.
58. PRISMA_Spanish.pdf [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA_Spanish.pdf
59. Kmet LM, Cook LS, Lee RC. Standard Quality Assessment Criteria for Evaluating Primary Research Papers from a Variety of Fields [Internet]. ERA. 2004 [citado 10 de noviembre de

- 2019]. Disponible en: <https://era.library.ualberta.ca/items/48b9b989-c221-4df6-9e35-af782082280e>
60. Dahlberg CJ, Ou JJ, Babish JG, Lamb JJ, Eliason S, Brabazon H, et al. A 13-week low glycemic load diet and lifestyle modification program combining low glycemic load protein shakes and targeted nutraceuticals improved weight loss and cardio-metabolic risk factors. *Can J PhysiolPharmacol*. diciembre de 2017;95(12):1414-25.
 61. Di Folco U, Pollakova D, De Falco D, Nardone MR, Tubili F, Tubili C. Effects of a nutraceutical multicomponent including bergamot (CitrusBergamiaRisso) juice on metabolic syndrome: A pilot study. *Mediterr J NutrMetab*. 1 de enero de 2018;11(2):119-26.
 62. Bruno A, Pandolfo G, Crucitti M, Maisano A, Zoccali RA, Muscatello MRA. Metabolic outcomes of bergamot polyphenolic fraction administration in patients treated with second-generation antipsychotics: a pilot study. *J NutrBiochem*. 1 de febrero de 2017;40:32-5.
 63. Bruno A, Pandolfo G, Crucitti M, Cacciola M, Santoro V, Spina E, et al. Low-Dose of Bergamot-Derived Polyphenolic Fraction (BPF) Did Not Improve Metabolic Parameters in Second Generation Antipsychotics-Treated Patients: Results from a 60-days Open-Label Study. *Front Pharmacol* [Internet]. 11 de abril de 2017 [citado 13 de noviembre de 2019];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387046/>
 64. Gliozzi M, Walker R, Muscoli S, Vitale C, Gratteri S, Carresi C, et al. Bergamot polyphenolic fraction enhances rosuvastatin-induced effect on LDL-cholesterol, LOX-1 expression and protein kinase B phosphorylation in patients with hyperlipidemia. *Int J Cardiol*. 10 de diciembre de 2013;170(2):140-5.
 65. Mollace V, Sacco I, Janda E, Malara C, Ventrice D, Colica C, et al. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies. *Fitoterapia*. abril de 2011;82(3):309-16.
 66. Cai Y, Xing G, Shen T, Zhang S, Rao J, Shi R. Effects of 12-week supplementation of Citrus bergamia extracts-based formulation CitriCholes on cholesterol and body weight in older adults with dyslipidemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *LipidsHealthDis* [Internet]. 22 de diciembre de 2017 [citado 13 de noviembre de 2019];16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741859/>
 67. Toth PP, Patti AM, Nikolic D, Giglio RV, Castellino G, Biancucci T, et al. Bergamot Reduces Plasma Lipids, Atherogenic Small Dense LDL, and Subclinical Atherosclerosis in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia: A 6 Months Prospective Study. *Front Pharmacol* [Internet]. 6 de enero de 2016 [citado 13 de noviembre de 2019];6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4702027/>
 68. Campolongo G, Riccioni CV, Raparelli V, Spoletini I, Marazzi G, Vitale C, et al. The combination of nutraceutical and simvastatin enhances the effect of simvastatin alone in normalising lipid profile without side effects in patients with ischemic heart disease. *IJC MetabEndocr*. 1 de junio de 2016;11:3-6.
 69. Izzo A, Dâ[™]Arienzo M, Sergiacomi P, Marrese C, Bonucci M, Riccioni C. Prospective Observational Study: The Role of a Bergamot Based Nutraceutical in Dyslipidaemia and Arthralgia for Subjects Undergoing Aromatase Inhibitors Based Therapy. *Ann*

- MedHealthSci Res [Internet]. 2017 [citado 13 de noviembre de 2019]; Disponible en: <https://www.amhsr.org/abstract/prospective-observational-study-the-role-of-arnbergamot-based-nutraceutical-in-dyslipidaemiarnand-arthralgia-for-subject-4091.html>
70. Gliozzi M, Carresi C, Musolino V, Palma E, Muscoli C, Vitale C, et al. The Effect of Bergamot-Derived Polyphenolic Fraction on LDL Small Dense Particles and Non Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Metabolic Syndrome. *Adv Biol Chem*. 2014;04(02):129-37.
 71. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation* [Internet]. 24 de junio de 2014 [citado 17 de noviembre de 2019];129(25 SUPPL. 1). Disponible en: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/2013-accaha-guideline-on-the-treatment-of-blood-cholesterol-to-re-2>
 72. Optimizing Cholesterol Treatment in Patients With Muscle Complaints — The University of Tennessee Health Science Center [Internet]. [citado 17 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://uthsc.pure.elsevier.com/en/publications/optimizing-cholesterol-treatment-in-patients-with-muscle-complain>
 73. Choe SC, Kim HS, Jeong TS, Bok SH, Park YB. Naringin has an antiatherogenic effect with the inhibition of intercellular adhesion molecule-1 in hypercholesterolemic rabbits. *J CardiovascPharmacol*. diciembre de 2001;38(6):947-55.
 74. Miceli N, Mondello MR, Monforte MT, Sdrafkakis V, Dugo P, Crupi ML, et al. Hypolipidemic effects of Citrus bergamiaRisso et Poiteau juice in rats fed a hypercholesterolemic diet. *J AgricFoodChem*. diciembre de 2007;55(26):10671-7.
 75. Quesada H, del Bas JM, Pajuelo D, Díaz S, Fernandez-Larrea J, Pinent M, et al. Grape seed proanthocyanidins correct dyslipidemia associated with a high-fat diet in rats and repress genes controlling lipogenesis and VLDL assembling in liver. *Int J Obes* 2005. septiembre de 2009;33(9):1007-12.
 76. Farràs M, Valls RM, Fernández-Castillejo S, Giralt M, Solà R, Subirana I, et al. Olive oil polyphenols enhance the expression of cholesterol efflux related genes in vivo in humans. A randomizedcontrolled trial. *J Nutr Biochem*. 1 de julio de 2013;24(7):1334-9.

Anexos

Tabla 1. Checklist

Lista de verificación para evaluar la calidad de los estudios cuantitativos

Criterios		Sí (2)	Parcial (1)	No (0)	NA
1	Pregunta, ¿el objetivo está suficientemente descrito?				
2	¿Diseño de estudio evidente y apropiado?				
3	¿Método del tema, selección de comparación de grupo o fuente de información, variables descritas y apropiadas?				
4	¿Tema y comparación de grupo (Si es aplicable) características suficientemente descritas?				
5	Si fuera posible la asignación intervencionista y aleatoria, ¿Se informó?				
6	Si era posible la intervención y el desconocimiento de los investigadores, ¿Se informó?				
7	Si era posible la intervención y el desconocimiento de los sujetos, ¿se informó?				
8	¿Medidas de resultados y (si procede) de exposición bien definidas y robustas para la medición, sesgo de clasificación errónea? ¿Medios de evaluación reportados?				
9	¿Tamaño de la muestra apropiado?;				
10	¿Métodos analíticos descritos, justificados y apropiados?				
11	¿Se informa de alguna estimación de la varianza para los principales resultados?				
12	¿Control para evitar confusión?				
13	¿Resultados reportados con suficiente detalle?				
14	¿Conclusión apoyada por los resultados?				

Cada pregunta puede ser respondida con "sí", "parcial", "no" o "no aplicable"

El proceso de puntuación se realizó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\frac{((\text{Número de "sí"} \times 2) + (\text{número de "parcial"} \times 1))}{(\text{suma total posible (28)} - (\text{número de } x2 \text{ "no aplicable"}))}$$
 La puntuación osciló entre 0 y 1; por lo tanto, cuanto más cerca esté el valor de 1, mayor es la calidad del ensayo.